

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Micardis 20 mg tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 20 mg telmisartan

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 84 mg sorbitol (E420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvite, runde, 2.5 mm tablett, preget med kodennummer 50H på en side og firmalogo på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hypertensjon

Behandling av essensiell hypertensjon hos voksne.

Kardiovaskulær forebygging

Reduksjon av kardiovaskulær morbiditet hos voksne med:

- manifest aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (tidligere koronar hjertesykdom, slag eller perifer arteriell sykdom) eller
- type 2 diabetes mellitus med dokumentert skade i målorgan.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandling av essensiell hypertensjon

Vanlig effektiv dose er 40 mg en gang daglig. Noen pasienter kan ha effekt allerede av en døgndose på 20 mg. I de tilfeller hvor ønsket blodtrykk ikke nås, kan telmisartandosen økes til maksimum 80 mg en gang daglig. Alternativt kan telmisartan brukes i kombinasjon med et tiaziddiuretikum som hydroklortiazid, som har vist seg å gi additiv blodtrykkssenkende effekt sammen med telmisartan. Ved vurdering av eventuell doseøkning, er det viktig å ta i betraktning at maksimal antihypertensiv effekt vanligvis oppnås fire til åtte uker etter påbegynt behandling (se pkt. 5.1).

Kardiovaskulær forebygging

Anbefalt dose er 80 mg én gang daglig. Det er ikke kjent om lavere doser enn 80 mg telmisartan er effektive for å redusere kardiovaskulær morbiditet.

Når behandling med telmisartan for reduksjon av kardiovaskulær morbiditet innledes, anbefales nøye overvåking av blodtrykket. Dersom det er hensiktsmessig, kan justering av medisiner for reduksjon av blodtrykket være nødvendig.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det foreligger begrenset erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller hemodialyse. En lavere startdose på 20 mg anbefales til disse pasientene (se pkt. 4.4). Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Micardis er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3). Hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon bør dosen ikke overstige 40 mg en gang daglig (se pkt. 4.4).

Eldre pasienter

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Micardis hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2 men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Telmisartan tabletter er til oralt bruk en gang daglig og tas sammen med drikke med eller uten mat.

Forsiktighetsregler for håndtering og administrasjon av legemidlet

Telmisartan skal oppbevares i forseglet blister pga. tablettenes hygroskopiske egenskaper. Tablettene tas ut av blisteren rett før administrasjon (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Galleveisobstruksjon
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon

Samtidig bruk av Micardis og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Nedsatt leverfunksjon

Micardis skal ikke gis til pasienter med kolestase, galleveisobstruksjon eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3) siden telmisartan elimineres hovedsakelig via gallen. Disse pasientene kan

forventes å ha redusert metabolisme i lever for telmisartan. Micardis skal brukes med forsiktighet hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon.

Renovaskulær hypertensjon

Det er økt risiko for alvorlig hypotensjon og nyresvikt når pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller unilateral nyrearteriestenose med en gjenværende funksjonell nyre behandles med legemidler som hemmer renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplantasjon

Når Micardis brukes til pasienter med nedsatt nyrefunksjon anbefales regelmessig kontroll av kalium- og kreatininnivåene i serum. Det finnes ingen erfaring med behandling med Micardis hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon.

Intravaskulær hypovolemi

Symptomatisk hypotensjon, særlig etter første dose av Micardis, kan forekomme hos pasienter med natrium- og/eller væskemangel pga. høye doser diuretika, saltfattig kost, diaré eller oppkast. Slike tilstander må korrigeres før behandling med Micardis startes. Natrium- og/eller væskemangel må korrigeres før behandling med Micardis.

Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokkade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokkade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Andre tilstander som stimulerer renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos pasienter hvis kationus og nyrefunksjon hovedsakelig styres av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (for eksempel pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt eller underliggende nyresykdom, inkl. nyrearteriestenose) har behandling med legemidler som påvirker dette systemet, slik som telmisartan, vært forbundet med akutt hypotensjon, azotemi, oliguri og i sjeldne tilfeller akutt nyresvikt (se pkt. 4.8).

Primær aldosteronisme

Pasienter med primær aldosteronisme responderer ikke på antihypertensiva som virker gjennom hemming av renin-angiotensin systemet. Behandling med telmisartan anbefales derfor ikke.

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som med andre vasodilaterende midler bør forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Diabetikere som behandles med insulin eller antidiabetika

Hypoglykemi kan forekomme hos diabetikere ved behandling med telmisartan. Hos disse pasientene bør derfor egnet overvåkning av blodglukose vurderes, og hvis indisert kan en dosejustering av insulin eller antidiabetika være nødvendig.

Hyperkalemi

Bruk av legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan forårsake hyperkalemi. Hos eldre, hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, diabetikere, pasienter som samtidig behandles med andre legemidler som kan øke kaliumnivåene og/eller hos pasienter med mellomliggende hendelser kan hyperkalemi være dødelig.

Før samtidig bruk av legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet vurderes, må nytte-risikoforholdet utredes.

De viktigste risikofaktorene for hyperkalemi er:

- Diabetes mellitus, nedsatt nyrefunksjon, alder (> 70 år)
- Kombinasjon med et eller flere legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet og/eller kaliumtilskudd. Legemidler eller terapeutiske legemiddelklasser som kan indusere hyperkalemi er salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende diuretika, ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs, inkludert selektive COX-2 hemmere), heparin, immunsuppressive midler (ciclosporin eller tacrolimus) og trimetoprim.
- Mellomliggende hendelser, særlig dehydrering, akutt hjertesvikt, metabolsk acidose, forverring av nyrefunksjonen, plutselig forverring av nyrens tilstand (f. eks. infeksjoner), cellulær lyse (f. eks. akutt ischemi i ekstremitet, rbdomyolyse, store traumer).

Nøyte overvåking av serumkalium hos risikopasienter anbefales (se pkt. 4.5).

Sorbitol

Dette legemidlet inneholder sorbitol (E420). Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse bør ikke ta Micardis.

Etniske forskjeller

Som observert for ACE-hemmere, synes telmisartan og de andre angiotensin II-reseptorantagonistene å ha mindre uttalt blodtrykkssenkende effekt hos svarte pasienter enn hos ikke-svarte pasienter, sannsynligvis pga. en høyere prevalens for lave reninnivåer hos svarte hypertenikere.

Øvrig

Som for alle antihypertensiva, kan en kraftig blodtrykkssenkning utløse et hjerteinfarkt eller slag hos pasienter med iskemisk hjertesykdom eller iskemisk kardiovaskulær sykdom.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Digoksin

Ved samtidig administrering av telmisartan med digoksin, ble en median økning av digoksins maksimale (49 %) og laveste plasmakonsentrasjon (20 %) observert. For å opprettholde digoksinkonsentrasjonene innenfor terapeutisk område, bør konsentrasjonene måles når behandling med telmisartan startes, justeres og seponeres.

Som for andre legemidler som virker på renin-angiotensin-aldosteron systemet, kan telmisartan indusere hyperkalemi (se pkt. 4.4). Risikoen kan øke ved behandlingskombinasjon med andre legemidler som kan indusere hyperkalemi (salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende diuretika, ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs, inkludert selektive COX-2 hemmere), heparin, immunsuppressive midler (ciclosporin eller tacrolimus) og trimetoprim.

Forekomst av hyperkalemi avhenger av samtidige risikofaktorer. Risikoen er økt ved ovennevnte behandlingsskombinasjoner. Risikoen er særlig høy ved kombinasjon med kaliumsparende diuretika og salterstatninger som inneholder kalium. En kombinasjon med f. eks. ACE-hemmere eller NSAIDs er mindre risikofylt under forutsetning av at forsiktighetsreglene følges nøye.

Samtidig bruk anbefales ikke

Kaliumsparende diuretika og kaliumtilskudd

Angiotensin II-reseptorantagonister slik som telmisartan, svekker diuretikainduisert kaliumtap. Kaliumsparende diuretika, f. eks. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid, kaliumtilskudd eller salterstatninger som inneholder kalium kan føre til en signifikant økning i serumkalium. Hvis samtidig bruk er indisert pga. dokumentert hypokalemi, må legemidlene brukes med forsiktighet og serumkalium måles hyppig.

Litium

Reversibel økning av serumkonsentrasjonen og toksisiteten av litium er rapportert ved samtidig bruk av litium med ACE-hemmere og med angiotensin II-reseptorantagonister, inkludert telmisartan. Hvis denne kombinasjonen viser seg nødvendig, anbefales nøye kontroll av serumlitium.

Samtidig bruk krever forsiktighet

Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler

NSAIDs (dvs. acetylsalisylsyre i antiinflammatoriske doseringsregimer, COX-2 hemmere og ikke-selektive NSAIDs) kan redusere den antihypertensive effekten av angiotensin II-reseptorantagonister. Hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (f. eks. dehydrerte pasienter eller eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon) kan samtidig administrering av angiotensin II-reseptorantagonister og legemidler som hemmer cyklooksygenase føre til ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt som vanligvis er reversibel. Denne kombinasjonen må derfor administreres med forsiktighet, særlig hos eldre pasienter. Pasientene må være tilstrekkelig hydrert og det bør vurderes å overvåke nyrefunksjonen etter start av kombinasjonsbehandling og periodevis deretter.

En studie med samtidig administrasjon av telmisartan og ramipril førte til en økning av AUC₀₋₂₄ og C_{max} av ramipril og ramiprilat opp til 2,5 ganger. Den kliniske relevansen av denne observasjonen er ikke kjent.

Diuretika (tiazider eller loop diuretika)

Foregående behandling med høydose diuretika slik som furosemid (loop diuretika) og hydroklortiazid (tiazider) kan resultere i volumdepleksjon og risiko for hypotensjon når behandling med telmisartan startes.

Bør tas i betraktning ved samtidig bruk

Andre antihypertensiva

Den blodtrykkssenkende effekten av telmisartan kan forsterkes ved samtidig bruk av andre antihypertensive legemidler.

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

På bakgrunn av de farmakologiske egenskapene kan det forventes at følgende legemidler kan potensere den hypotensive effekten av alle antihypertensiva, også telmisartan: Baklofen, amifostin. Videre kan ortostatisk hypotensjon forverres av alkohol, barbiturater, narkotika eller antidepressiva.

Systemiske kortikosteroider

Redusert antihypertensiv effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med AII-reseptorantagonister kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av Micardis hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av AII-reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for AII-reseptorantagonister i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se pkt. 5.3).

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AII-reseptorantagonister i andre eller tredje trimester av svangerskapet. Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt AII-reseptorantagonister under svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amming

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av telmisartan ved amming, er telmisartan ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Fertilitet

I prekliniske studier ble det ikke observert effekt av Micardis på kvinnelig eller mannlig fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Ved bilkjøring og bruk av maskiner skal man ta i betraktning at antihypertensiva, slik som Micardis, kan forårsake svimmelhet og døsighet.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Alvorlige bivirkninger omfatter anafylaktisk reaksjon og angioødem som kan forekomme sjelden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), og akutt nyresvikt.

Den totale insidensen av bivirkninger rapportert ved behandling med telmisartan var vanligvis sammenlignbar med placebo (41,4 % vs 43,9 %) i kontrollerte studier hos pasienter som ble behandlet for hypertensjon. Insidensen av bivirkninger var verken relatert til dosen eller korrelert til kjønn, alder eller rase. Sikkerhetsprofilen for telmisartan hos pasienter som ble behandlet for reduksjon av kardiovaskulær morbiditet var i samsvar med sikkerhetsprofilen sett hos hypertensive pasienter.

Bivirkningene som angis nedenfor er akkumulert fra kontrollerte, kliniske utprøvinger hos pasienter behandlet for hypertensjon og fra rapporter etter markedsføring. Oversikten innbefatter også alvorlige bivirkninger og bivirkninger som har ført til behandlingsstans, rapportert i tre kliniske langtidsstudier som inkluderte 21642 pasienter som ble behandlet med telmisartan for reduksjon av kardiovaskulær morbiditet og mortalitet i opptil seks år.

Tabellarisk oversikt

Bivirkningene er angitt etter frekvens med følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Mindre vanlige:	Urinveisinfeksjon inkludert cystitt, øvre luftveisinfeksjon inkludert faryngitt og sinusitt
Sjeldne:	Sepsis inkludert fatal utgang ¹

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Mindre vanlige:	Anemi
Sjeldne:	Eosinofili, trombocytopeni

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne:	Anafylaktisk reaksjon, hypersensitivitet
----------	--

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Mindre vanlige:	Hyperkalemi
Sjeldne:	Hypoglykemi (hos diabetes pasienter)

Psykiatriske lidelser

Mindre vanlige:	Søvnløshet, depresjon
Sjeldne:	Angst

Nevrologiske sykdommer

Mindre vanlige:	Synkope
Sjeldne:	Søvnighet

Øyesykdommer

Sjeldne:	Synsforstyrrelse
----------	------------------

Sykdommer i øre og labyrint

Mindre vanlige:	Vertigo
-----------------	---------

Hjertesykdommer

Mindre vanlige:	Bradykardi
Sjeldne:	Takykardi

Karsykdommer

Mindre vanlige:	Hypotensjon ² , ortostatisk hypotensjon
-----------------	--

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: Dyspné, hoste
Svært sjeldne: Interstitiell lungesykdom⁴

Gastrointestinale sykdommer

Mindre vanlige: Abdominalsmerter, diaré, dyspepsi, flatulens, oppkast
Sjeldne: Munntørrhet, magebesvær, dysgeusi

Sykdommer i lever og galleveier

Sjeldne: Unormal leverfunksjon/leversykdom³

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige: Pruritus, hyperhidrose, hudutslett
Sjeldne: Angioødem (også med fatalt utfall), eksem, erytem, urticaria, legemiddelindusert erupsjon, toksisk huderupsjon

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Mindre vanlige: Ryggsmerter (f. eks. isjias), muskeltremor, myalgi
Sjeldne: Artralgi, smerte i armer og ben, senesmerter (tendinit-lignende symptomer)

Sykdommer i nyre og urinveier

Mindre vanlige: Nedsatt nyrefunksjon inkludert akutt nyresvikt

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Mindre vanlige: Brystmerter, asteni (svakhet)
Sjeldne: Influensalignende sykdom

Undersøkelser

Mindre vanlige: Økt kreatinin i blodet
Sjeldne: Redusert hemoglobin, økt urinsyre i blodet, økte leverenzymmer, økt kreatininkinase (CK) i blodet

1, 2, 3, 4: se *Beskrivelse av utvalgte bivirkninger* for ytterligere beskrivelse.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Sepsis

I PROFESS studien ble det observert økt forekomst av sepsis med telmisartan sammenlignet med placebo. Dette kan være et tilfeldig funn eller være relatert til en ukjent mekanisme (se pkt.5.1).

Hypotensjon

Denne bivirkningen ble rapportert som vanlig hos pasienter med kontrollert blodtrykk som ble behandlet med telmisartan for reduksjon av kardiovaskulær morbiditet i tillegg til standard behandling.

Unormal hepatisk funksjon/leversykdom

Utifra erfaringer etter markedsføring forekom de fleste tilfeller av unormal hepatisk funksjon/leversykdom hos japanske pasienter. Sannsynligvis inntreffer denne bivirkningen hyppigere hos japanske pasienter.

Interstitiell lungesykdom

Tilfeller av interstitiell lungesykdom har vært rapportert etter markedsføring, i en tidsmessig tilknytning til inntak av telmisartan. En årsakssammenheng har imidlertid ikke blitt fastslått.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er begrenset informasjon tilgjengelig vedrørende overdosering hos mennesker.

Symptomer: De vanligste symptomene på overdosering med telmisartan var hypotensjon og takykardi; bradykardi, svimmelhet, økning i serum kreatinin og akutt nyresvikt har også vært rapportert.

Behandling: Telmisartan elimineres ikke ved hemodialyse. Pasienten skal følges nøye og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Behandlingen avhenger av tid fra inntak og symptomenes alvorlighetsgrad. Tiltak som fremkalling av brekninger eller maveskylling foreslås. Aktivert kull kan være nyttig i behandling av overdosering. Serumelektrolytter og kreatinin skal måles hyppig. Hvis hypotensjon forekommer skal pasienten plasseres i ryggeleie og raskt gis salt- og væskeerstatning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Angiotensin II-reseptor antagonist, usammensatte, ATC-kode: C09C A07.

Virkningsmekanisme

Telmisartan er, gitt peroralt, en aktiv og spesifikk angiotensin II-reseptor (type AT₁)-antagonist. Telmisartan fortrenger med meget høy affinitet angiotensin II fra dets bindingssete på AT₁-reseptoren, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin II. Telmisartan viser ingen effekt som partiell agonist ved AT₁-reseptoren. Telmisartan binder seg selektivt til AT₁-reseptoren. Bindingen er langvarig. Telmisartan viser ingen affinitet til andre reseptorer som AT₂ eller andre dårligere karakteriserte AT-reseptorer. Den funksjonelle rollen til disse reseptorene er ikke kjent, heller ikke effekten av en eventuell overstimulering av angiotensin II, hvis nivåer øker med telmisartan. Telmisartan fører til reduserte aldosteronnivåer. Telmisartan hemmer ikke humant plasmarenin og blokkerer ikke ionekanaler. Telmisartan hemmer ikke det angiotensinomdannende enzymet (kininase II), enzymet som også bryter ned bradykinin. Det forventes derfor ingen potensering av bradykininmedierte negative effekter.

Hos menneske hemmer 80 mg telmisartan nesten fullstendig den økning av blodtrykket som utløses av angiotensin II. Den hemmende effekten varer i mer enn 24 timer og er fortsatt målbar opp til 48 timer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Behandling av essensiell hypertensjon

Den antihypertensive effekten inntreer gradvis i løpet av 3 timer etter første dose telmisartan. Maksimal reduksjon av blodtrykket oppnås vanligvis 4 til 8 uker etter behandlingsstart og denne effekten opprettholdes ved langtidsbehandling.

Den antihypertensive effekten vedvarer konstant i 24 timer etter dosering. Dette er vist med ambulatoriske blodtrykksmålinger over siste 4 timer før neste dose. Dette bekreftes også av at forholdet mellom laveste og høyeste blodtrykkverdi ligger over 80 % etter inntak av 40-80 mg telmisartan i placebokontrollerte kliniske studier.

Det finnes en tydelig tendens til sammenheng mellom telmisartandosen og den tid det tar for det systoliske blodtrykket å gå tilbake til nivået før behandling. Tilsvarende sammenheng er ikke vist for det diastoliske blodtrykket.

Hos pasienter med hypertensjon senker telmisartan systolisk og diastolisk blodtrykk uten å påvirke hjertefrekvensen. Betydningen av legemidlets diuretiske og natriuretiske effekt for dets hypotensive effekt er ikke klarlagt. Den antihypertensive effekten av telmisartan er sammenlignbar med effekten av andre typer antihypertensiva (vist i kliniske studier hvor telmisartan er sammenlignet med amlodipin, atenolol, enalapril, hydroklortiazid og lisinopril).

Ved brå seponering av behandling med telmisartan går blodtrykket over flere dager gradvis tilbake til nivået før behandlingsstart uten tegn på "rebound" hypertensjon.

Ved direkte sammenligning i kliniske utprøvinger, var insidensen av tørrhoste signifikant lavere hos pasienter behandlet med telmisartan enn hos de som fikk en ACE-hemmer.

Kardiovaskulær forebygging

ONTARGET ("ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial") sammenlignet effekten av telmisartan, ramipril og kombinasjonen av telmisartan og ramipril på kardiovaskulære utfall hos 25620 pasienter i alderen 55 år eller eldre med tidlige kransarteriesykdom, slag, TIA (transitorisk iskemisk angrep), perifer vaskulær sykdom eller diabetes mellitus type 2 i kombinasjon med påvist organskade i siste stadium (f.eks. retinopati, venstre ventrikkel hypertrofi, makro- eller mikroalbuminuri). Dette er en populasjon med risiko for kardiovaskulære hendelser.

Pasienter ble randomisert til en av tre følgende behandlingsgrupper: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), eller kombinasjonen av telmisartan 80 mg og ramipril 10 mg (n = 8502), og fulgt opp over en gjennomsnittlig observasjonstid på 4,5 år.

Telmisartan viste tilsvarende effekt som ramipril på reduksjon av det primære sammensatte endepunktet kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt, ikke-dødelig slag eller sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt. Forekomsten av primærendepunktet var tilsvarende i telmisartangruppen (16,7 %) og ramiprilgruppen (16,5 %). "Hazard ratio" for telmisartan vs. ramipril var 1,01 (97,5 % KI 0,93 – 1,10, p ("non-inferiority") = 0,0019 med en margin på 1,13). Dødelighet uavhengig av årsak var 11,6 % blant pasienter behandlet med telmisartan og 11,8 % blant pasienter behandlet med ramipril.

Telmisartan ble funnet å være tilsvarende effektiv som ramipril på de forhåndsdefinerte, sekundære endepunktene for kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt og ikke-dødelig slag [0,99 (97,5 % KI 0,90 – 1,08, p ("non-inferiority") = 0,0004)], primærendepunktet i referansestudien HOPE ("The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study"), der effekten av ramipril vs. placebo ble undersøkt.

TRANSCEND randomiserte pasienter med intoleranse overfor ACE-hemmere med for øvrig tilsvarende inklusjonskriterier som ONTARGET, til telmisartan 80 mg (n = 2954) eller placebo (n = 2972). Begge ble gitt som tillegg til standardbehandling. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 4 år og 8 måneder. Det ble ikke funnet statistisk signifikant forskjell i forekomsten av de primære, sammensatte endepunktene (kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt, ikke-dødelig slag eller sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt) (15,7 % i telmisartangruppen og 17,0 % i placebogruppen, med "hazard ratio" på 0,92 (95 % KI 0,81 – 1,05, p = 0,22)). Det ble vist at telmisartan hadde bedre effekt enn placebo på de forhåndsdefinerte, sekundære, sammensatte endepunktene for kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt og ikke-dødelig slag [0,87 (95 % KI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Det ble ikke vist bedre effekt på kardiovaskulær mortalitet (hazard ratio 1,03, 95 % KI 0,85 – 1,24).

Hoste og angioødem ble rapportert mindre hyppig hos pasienter som ble behandlet med telmisartan enn hos pasienter behandlet med ramipril, mens hypotensjon ble rapportert hyppigere med telmisartan.

Kombinasjonen av telmisartan og ramipril ga ingen ytterligere fordeler framfor ramipril og telmisartan alene. Forekomst av kardiovaskulær mortalitet og mortalitet av alle årsaker var tallmessig høyere med kombinasjonen. I tillegg var det signifikant høyere forekomst av hyperkalemi, nyresvikt, hypotensjon og synkope i kombinasjonsgruppen. Derfor er bruk av kombinasjonen av telmisartan og ramipril ikke anbefalt i denne populasjonen.

I studien "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PROFESS) på pasienter 50 år eller eldre, som nylig hadde gjennomgått akutt hjerneinfarkt, ble det observert en økt forekomst av sepsis med telmisartan sammenlignet med placebo, 0,70 % vs. 0,49 % [RR 1,43 (95 % konfidensintervall 1,00 – 2,06)]. Forekomsten av fatale tilfeller av sepsis var økt hos pasienter som tok telmisartan (0,33 %) sammenlignet med pasienter som tok placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % konfidensintervall 1,14 – 3,76)]. Den observerte økte forekomsten av sepsis i forbindelse med bruk av telmisartan kan enten være et tilfeldig funn eller relatert til en ukjent mekanisme.

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. For mer detaljert informasjon se ovenfor under overskriften «Kardiovaskulær forebygging». Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogrupperen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogrupperen.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Micardis hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått.

Den blodtrykkssenkende effekten av to doser telmisartan ble undersøkt hos 76 hypertensive, stort sett overvektige pasienter i alderen 6 til < 18 år (kroppsvekt \geq 20 kg til \leq 120 kg, gjennomsnitt 74,6 kg) etter inntak av telmisartan 1 mg/kg (n = 29 behandlede) eller 2 mg/kg (n = 31 behandlede) over en 4-ukers behandlingsperiode. Ved inklusjon ble det ikke undersøkt om sekundær hypertensjon forelå. Hos enkelte av de undersøkte pasientene ble det anvendt høyere doser enn anbefalt ved behandling av hypertensjon hos voksne, opp til en daglig dose tilsvarende 160 mg hos voksne. Etter justering for aldersgruppeteffekter var endringene i gjennomsnittlig systolisk blodtrykk fra baseline (primærmål) - 14,5 (1,7) mm Hg i telmisartan 2 mg/kg gruppen, -9,7 (1,7) mm Hg i telmisartan 1 mg/kg gruppen og - 6,0 (2,4) i placebogrupperen. De justerte endringene i diastolisk blodtrykk fra baseline var henholdsvis - 8,4 (1,5) mm Hg, -4,5 (1,6) mm Hg og -3,5 (2,1) mm Hg. Endringene var doseavhengige. Sikkerhetsdata fra denne studien med pasienter i alderen 6 til < 18 år synes stort sett å tilsvare det som er observert hos voksne. Sikkerheten ved langtidsbehandling med telmisartan hos barn og ungdom ble ikke evaluert.

En økning i eosinofile rapportert for denne pasientpopulasjonen har ikke vært registrert hos voksne. Den kliniske betydningen og relevansen av dette funnet er ukjent. På bakgrunn av disse kliniske data kan det ikke trekkes konklusjoner vedrørende effekt og sikkerhet av telmisartan i den hypertensive pediatrike populasjon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjonen av telmisartan er rask selv om den absorberte mengde varierer. Den gjennomsnittlige absolutte biotilgjengelighet for telmisartan er ca. 50 %.

Når telmisartan tas med mat, varierer reduksjonen i arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven ($AUC_{0-\infty}$) for telmisartan fra 6 % (40 mg) til ca. 19 % (160 mg). Tre timer etter dosering er plasmakonsentrasjonen på samme nivå enten telmisartan er inntatt med eller uten mat.

Lineæritet/ikke-lineæritet

Den lille reduksjonen i AUC forventes ikke å medføre redusert terapeutisk effekt.

Det er ingen lineær sammenheng mellom dose og plasmakonsentrasjon. C_{max} og i mindre grad AUC øker ikke-proporsjonalt ved doser over 40 mg.

Distribusjon

Telmisartan er i stor grad bundet til plasmaproteiner (> 99,5 %), hovedsakelig til albumin og alfa-1-glykoprotein. Det gjennomsnittlige distribusjonsvolum ved "steady state" (V_{dss}) er ca. 500 l.

Biotransformasjon

Telmisartan metaboliseres gjennom konjugering til glukuronidet av morsubstansen. Konjugatet har ikke vist farmakologisk aktivitet.

Eliminasjon

Telmisartan viser biekspontiell nedbrytningskinetikk med en terminal eliminasjonshalveringstid på > 20 timer. Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) og i mindre grad arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC) øker ikke-proporsjonalt med dosen. Det finnes ingen tegn på klinisk relevant akkumulering når telmisartan inntas i anbefalte doser. Plasmakonsentrasjonen var høyere hos kvinner enn hos menn, uten relevant innflytelse på effekten.

Etter oral (og i.v.) tilførsel utskilles telmisartan nesten utelukkende via fæces, hovedsakelig som uforandret substans. Den kumulative utskillelsen i urin er < 1 % av dosen. Total plasma clearance, Cl_{tot} , er høy (ca. 1000 ml/min) sammenlignet med den hepatiske blodgjennomstrømningen (ca. 1500 ml/min).

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken for to doser telmisartan ble vurdert som et sekundærmål hos hypertensive pasienter (n = 57) i alderen 6 til < 18 år etter inntak av telmisartan 1 mg/kg eller 2 mg/kg over en 4-ukers behandlingsperiode. Farmakokinetiske mål inkluderte bestemmelse av steady-state for telmisartan hos barn og ungdom og undersøkelse av aldersrelaterte forskjeller. Selv om studien var for liten for en meningsfull vurdering av farmakokinetikken hos barn under 12 år, var resultatene overveiende forenlige med funnene hos voksne og bekrefter telmisartans ikke-lineæritet, særlig for C_{max} .

Kjønn

Kjønnsforskjeller i plasmakonsentrasjoner er observert. Hos kvinner var C_{max} og AUC omtrent 3, respektive 2 ganger høyere enn hos menn.

Eldre

Det er ingen forskjell i farmakokinetikken av telmisartan hos pasienter eldre og yngre enn 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med mild til moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon er en dobling av plasmakonsentrasjonene observert. Lavere plasmakonsentrasjoner er imidlertid observert hos pasienter med nyresvikt som behandles med dialyse. Telmisartan er i stor grad bundet til plasmaproteiner hos pasienter med nyresvikt og kan ikke elimineres ved dialyse. Eliminasjonshalveringstiden er ikke forandret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetiske studier av pasienter med nedsatt leverfunksjon viste en økning i absolutt biologisk tilgjengelighet opp til nesten 100 %. Eliminasjonshalveringstiden er ikke forandret hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske sikkerhetsstudier forårsaket doser tilsvarende klinisk eksponeringsnivå reduksjon av parametre for røde blodlegemer (erythrocytter, hemoglobin, hematokrit), forandringer i renal hemodynamikk (økt blod urea nitrogen og kreatinin) og økning i serumkalium i normotensive dyr. Hos hund ble dilatasjon og atrofi av renale tubuli observert. Skader i mageslimhinnen (erosjoner, sår eller inflammasjon) ble også observert hos rotte og hund. Disse farmakologisk medierte uønskede effektene, kjent fra prekliniske studier med både ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister, kunne motvirkes ved tillegg av orale saltvannsopløsninger.

I begge arter ble økt plasmareninaktivitet og hypertrofi/hyperplasi av renale juxtaglomerulære celler observert. Disse forandringene, også en klasseeffekt av ACE-hemmere og andre angiotensin II-reseptorantagonister, synes ikke å ha klinisk betydning.

Det er ingen tydelige bevis for teratogen effekt, men ved toksiske nivåer av telmisartan ble det observert effekt på postnatal utvikling hos avkommet, som lavere kroppsvekt og forsinket øyeåpning.

Det var ingen bevis for mutagenitet eller relevant klastogen aktivitet i *in vitro* studier og ingen tegn på karsinogene effekter hos rotte eller mus.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Povidon (K25)
Meglumin
Natriumhydroksid
Sorbitol (E420)
Magnesiumstearat.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminium blister (PA/Al/PVC/Al eller PA/PA/Al/PVC/Al). Et blisterbrett inneholder 7 tabletter.

Pakningsstørrelser: Blisterpakninger med 14, 28, 56 eller 98 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Telmisartan skal oppbevares i forseglet blister pga. tablettenes hygroskopiske egenskaper. Tablettene tas ut av blisteret rett før administrering.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/090/009 (14 tabletter)

EU/1/98/090/010 (28 tabletter)

EU/1/98/090/011 (56 tabletter)

EU/1/98/090/012 (98 tabletter)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. desember 1998

Dato for siste fornyelse: 16. desember 2008

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Micardis 40 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 40 mg telmisartan

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 169 mg sorbitol (E420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvite, avlange, 3.8 mm tabletter, preget med kodennummer 51H på en side og firmalogo på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hypertensjon

Behandling av essensiell hypertensjon hos voksne.

Kardiovaskulær forebygging

Reduksjon av kardiovaskulær morbiditet hos voksne med:

- manifest aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (tidligere koronar hjertesykdom, slag eller perifer arteriell sykdom) eller
- type 2 diabetes mellitus med dokumentert skade i målorgan.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandling av essensiell hypertensjon

Vanlig effektiv dose er 40 mg en gang daglig. Noen pasienter kan ha effekt allerede av en døgndose på 20 mg. I de tilfeller hvor ønsket blodtrykk ikke nås, kan telmisartandosen økes til maksimum 80 mg en gang daglig. Alternativt kan telmisartan brukes i kombinasjon med et tiaziddiuretikum som hydroklortiazid, som har vist seg å gi additiv blodtrykkssenkende effekt sammen med telmisartan. Ved vurdering av eventuell doseøkning, er det viktig å ta i betraktning at maksimal antihypertensiv effekt vanligvis oppnås fire til åtte uker etter påbegynt behandling (se pkt. 5.1).

Kardiovaskulær forebygging

Anbefalt dose er 80 mg én gang daglig. Det er ikke kjent om lavere doser enn 80 mg telmisartan er effektive for å redusere kardiovaskulær morbiditet.

Når behandling med telmisartan for reduksjon av kardiovaskulær morbiditet innledes, anbefales nøye overvåking av blodtrykket. Dersom det er hensiktsmessig, kan justering av medisiner for reduksjon av blodtrykket være nødvendig.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det foreligger begrenset erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller hemodialyse. En lavere startdose på 20 mg anbefales til disse pasientene (se pkt. 4.4). Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Micardis er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3). Hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon bør dosen ikke overstige 40 mg en gang daglig (se pkt. 4.4).

Eldre pasienter

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Micardis hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2 men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Telmisartan tabletter er til oralt bruk en gang daglig og tas sammen med drikke med eller uten mat.

Forsiktighetsregler for håndtering og administrasjon av legemidlet

Telmisartan skal oppbevares i forseglet blister pga. tablettenes hygroskopiske egenskaper. Tablettene tas ut av blisteren rett før administrasjon (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Galleveisobstruksjon
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon

Samtidig bruk av Micardis og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Nedsatt leverfunksjon

Micardis skal ikke gis til pasienter med kolestase, galleveisobstruksjon eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3) siden telmisartan elimineres hovedsakelig via gallen. Disse pasientene kan

forventes å ha redusert metabolisme i lever for telmisartan. Micardis skal brukes med forsiktighet hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon.

Renovaskulær hypertensjon

Det er økt risiko for alvorlig hypotensjon og nyresvikt når pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller unilateral nyrearteriestenose med en gjenværende funksjonell nyre behandles med legemidler som hemmer renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplantasjon

Når Micardis brukes til pasienter med nedsatt nyrefunksjon anbefales regelmessig kontroll av kalium- og kreatininnivåene i serum. Det finnes ingen erfaring med behandling med Micardis hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon.

Intravaskulær hypovolemi

Symptomatisk hypotensjon, særlig etter første dose av Micardis, kan forekomme hos pasienter med natrium- og/eller væskemangel pga. høye doser diuretika, saltfattig kost, diaré eller oppkast. Slike tilstander må korrigeres før behandling med Micardis startes. Natrium- og/eller væskemangel må korrigeres før behandling med Micardis.

Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokkade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokkade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Andre tilstander som stimulerer renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos pasienter hvis kationus og nyrefunksjon hovedsakelig styres av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (for eksempel pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt eller underliggende nyresykdom, inkl. nyrearteriestenose) har behandling med legemidler som påvirker dette systemet, slik som telmisartan, vært forbundet med akutt hypotensjon, azotemi, oliguri og i sjeldne tilfeller akutt nyresvikt (se pkt. 4.8).

Primær aldosteronisme

Pasienter med primær aldosteronisme responderer ikke på antihypertensiva som virker gjennom hemming av renin-angiotensin systemet. Behandling med telmisartan anbefales derfor ikke.

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som med andre vasodilaterende midler bør forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Diabetikere som behandles med insulin eller antidiabetika

Hypoglykemi kan forekomme hos diabetikere ved behandling med telmisartan. Hos disse pasientene bør derfor egnet overvåkning av blodglukose vurderes, og hvis indisert kan en dosejustering av insulin eller antidiabetika være nødvendig.

Hyperkalemi

Bruk av legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan forårsake hyperkalemi. Hos eldre, hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, diabetikere, pasienter som samtidig behandles med andre legemidler som kan øke kaliumnivåene og/eller hos pasienter med mellomliggende hendelser kan hyperkalemi være dødelig.

Før samtidig bruk av legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet vurderes, må nytte-risikoforholdet utredes.

De viktigste risikofaktorene for hyperkalemi er:

- Diabetes mellitus, nedsatt nyrefunksjon, alder (> 70 år)
- Kombinasjon med et eller flere legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet og/eller kaliumtilskudd. Legemidler eller terapeutiske legemiddelklasser som kan indusere hyperkalemi er salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende diuretika, ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs, inkludert selektive COX-2 hemmere), heparin, immunsuppressive midler (ciclosporin eller tacrolimus) og trimetoprim.
- Mellomliggende hendelser, særlig dehydrering, akutt hjertesvikt, metabolsk acidose, forverring av nyrefunksjonen, plutselig forverring av nyrens tilstand (f. eks. infeksjoner), cellulær lyse (f. eks. akutt ischemi i ekstremitet, rbdomyolyse, store traumer).

Nøyte overvåking av serumkalium hos risikopasienter anbefales (se pkt. 4.5).

Sorbitol

Dette legemidlet inneholder sorbitol (E420). Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse bør ikke ta Micardis.

Etniske forskjeller

Som observert for ACE-hemmere, synes telmisartan og de andre angiotensin II-reseptorantagonistene å ha mindre uttalt blodtrykkssenkende effekt hos svarte pasienter enn hos ikke-svarte pasienter, sannsynligvis pga. en høyere prevalens for lave reninnivåer hos svarte hypertenikere.

Øvrig

Som for alle antihypertensiva, kan en kraftig blodtrykkssenkning utløse et hjerteinfarkt eller slag hos pasienter med iskemisk hjertesykdom eller iskemisk kardiovaskulær sykdom.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Digoksin

Ved samtidig administrering av telmisartan med digoksin, ble en median økning av digoksins maksimale (49 %) og laveste plasmakonsentrasjon (20 %) observert. For å opprettholde digoksinkonsentrasjonene innenfor terapeutisk område, bør konsentrasjonene måles når behandling med telmisartan startes, justeres og seponeres.

Som for andre legemidler som virker på renin-angiotensin-aldosteron systemet, kan telmisartan indusere hyperkalemi (se pkt. 4.4). Risikoen kan øke ved behandlingskombinasjon med andre legemidler som kan indusere hyperkalemi (salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende diuretika, ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs, inkludert selektive COX-2 hemmere), heparin, immunsuppressive midler (ciclosporin eller tacrolimus) og trimetoprim.

Forekomst av hyperkalemi avhenger av samtidige risikofaktorer. Risikoen er økt ved ovennevnte behandlingsskombinasjoner. Risikoen er særlig høy ved kombinasjon med kaliumsparende diuretika og salterstatninger som inneholder kalium. En kombinasjon med f. eks. ACE-hemmere eller NSAIDs er mindre risikofylt under forutsetning av at forsiktighetsreglene følges nøye.

Samtidig bruk anbefales ikke

Kaliumsparende diuretika og kaliumtilskudd

Angiotensin II-reseptorantagonister slik som telmisartan, svekker diuretikainduisert kaliumtap. Kaliumsparende diuretika, f. eks. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid, kaliumtilskudd eller salterstatninger som inneholder kalium kan føre til en signifikant økning i serumkalium. Hvis samtidig bruk er indisert pga. dokumentert hypokalemi, må legemidlene brukes med forsiktighet og serumkalium måles hyppig.

Litium

Reversibel økning av serumkonsentrasjonen og toksisiteten av litium er rapportert ved samtidig bruk av litium med ACE-hemmere og med angiotensin II-reseptorantagonister, inkludert telmisartan. Hvis denne kombinasjonen viser seg nødvendig, anbefales nøye kontroll av serumlitium.

Samtidig bruk krever forsiktighet

Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler

NSAIDs (dvs. acetylsalisylsyre i antiinflammatoriske doseringsregimer, COX-2 hemmere og ikke-selektive NSAIDs) kan redusere den antihypertensive effekten av angiotensin II-reseptorantagonister. Hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (f. eks. dehydrerte pasienter eller eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon) kan samtidig administrering av angiotensin II-reseptorantagonister og legemidler som hemmer cyklooksygenase føre til ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt som vanligvis er reversibel. Denne kombinasjonen må derfor administreres med forsiktighet, særlig hos eldre pasienter. Pasientene må være tilstrekkelig hydrert og det bør vurderes å overvåke nyrefunksjonen etter start av kombinasjonsbehandling og periodevis deretter.

En studie med samtidig administrasjon av telmisartan og ramipril førte til en økning av AUC₀₋₂₄ og C_{max} av ramipril og ramiprilat opp til 2,5 ganger. Den kliniske relevansen av denne observasjonen er ikke kjent.

Diuretika (tiazider eller loop diuretika)

Foregående behandling med høydose diuretika slik som furosemid (loop diuretika) og hydroklortiazid (tiazider) kan resultere i volumdepleksjon og risiko for hypotensjon når behandling med telmisartan startes.

Bør tas i betraktning ved samtidig bruk

Andre antihypertensiva

Den blodtrykkssenkende effekten av telmisartan kan forsterkes ved samtidig bruk av andre antihypertensive legemidler.

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

På bakgrunn av de farmakologiske egenskapene kan det forventes at følgende legemidler kan potensere den hypotensive effekten av alle antihypertensiva, også telmisartan: Baklofen, amifostin. Videre kan ortostatisk hypotensjon forverres av alkohol, barbiturater, narkotika eller antidepressiva.

Systemiske kortikosteroider

Redusert antihypertensiv effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med AII-reseptorantagonister kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av Micardis hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av AII-reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for AII-reseptorantagonister i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se pkt. 5.3).

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AII-reseptorantagonister i andre eller tredje trimester av svangerskapet. Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt AII-reseptorantagonister under svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amming

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av telmisartan ved amming, er telmisartan ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Fertilitet

I prekliniske studier ble det ikke observert effekt av Micardis på kvinnelig eller mannlig fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Ved bilkjøring og bruk av maskiner skal man likevel ta i betraktning at antihypertensiva, slik som Micardis, kan forårsake svimmelhet og døsigheit.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Alvorlige bivirkninger omfatter anafylaktisk reaksjon og angioødem som kan forekomme sjelden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), og akutt nyresvikt.

Den totale insidensen av bivirkninger rapportert ved behandling med telmisartan var vanligvis sammenlignbar med placebo (41,4 % vs 43,9 %) i kontrollerte studier hos pasienter som ble behandlet for hypertensjon. Insidensen av bivirkninger var verken relatert til dosen eller korrelert til kjønn, alder eller rase. Sikkerhetsprofilen for telmisartan hos pasienter som ble behandlet for reduksjon av kardiovaskulær morbiditet var i samsvar med sikkerhetsprofilen sett hos hypertensive pasienter.

Bivirkningene som angis nedenfor er akkumulert fra kontrollerte, kliniske utprøvinger hos pasienter behandlet for hypertensjon og fra rapporter etter markedsføring. Oversikten innbefatter også alvorlige bivirkninger og bivirkninger som har ført til behandlingsstans, rapportert i tre kliniske langtidsstudier som inkluderte 21642 pasienter som ble behandlet med telmisartan for reduksjon av kardiovaskulær morbiditet og mortalitet i opptil seks år.

Tabellarisk oversikt

Bivirkningene er angitt etter frekvens med følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Mindre vanlige:	Urinveisinfeksjon inkludert cystitt, øvre luftveisinfeksjon inkludert faryngitt og sinusitt
Sjeldne:	Sepsis inkludert fatal utgang ¹

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Mindre vanlige:	Anemi
Sjeldne:	Eosinofili, trombocytopeni

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne:	Anafylaktisk reaksjon, hypersensitivitet
----------	--

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Mindre vanlige:	Hyperkalemi
Sjeldne:	Hypoglykemi (hos diabetes pasienter)

Psykiatriske lidelser

Mindre vanlige:	Søvnløshet, depresjon
Sjeldne:	Angst

Nevrologiske sykdommer

Mindre vanlige:	Synkope
Sjeldne:	Søvnighet

Øyesykdommer

Sjeldne:	Synsforstyrrelse
----------	------------------

Sykdommer i øre og labyrint

Mindre vanlige:	Vertigo
-----------------	---------

Hjertesykdommer

Mindre vanlige:	Bradykardi
Sjeldne:	Takykardi

Karsykdommer

Mindre vanlige:	Hypotensjon ² , ortostatisk hypotensjon
-----------------	--

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: Dyspné, hoste
Svært sjeldne: Interstitiell lungesykdom⁴

Gastrointestinale sykdommer

Mindre vanlige: Abdominalsmerter, diaré, dyspepsi, flatulens, oppkast
Sjeldne: Munntørrhet, magebesvær, dysgeusi

Sykdommer i lever og galleveier

Sjeldne: Unormal leverfunksjon/leversykdom³

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige: Pruritus, hyperhidrose, hudutslett
Sjeldne: Angioødem (også med fatalt utfall), eksem, erytem, urticaria, legemiddelindusert erupsjon, toksisk huderupsjon

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Mindre vanlige: Ryggsmerter (f. eks. isjias), muskelkramper, myalgi,
Sjeldne: Artralgi, smerte i armer og ben, senesmerter (tendinit-lignende symptomer)

Sykdommer i nyre og urinveier

Mindre vanlige: Nedsatt nyrefunksjon inkludert akutt nyresvikt

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Mindre vanlige: Brystsmerter, asteni (svakhet)
Sjeldne: Influensalignende sykdom

Undersøkelser

Mindre vanlige: Økt kreatinin i blodet
Sjeldne: Redusert hemoglobin, økt urinsyre i blodet, økte leverenzymmer, økt kreatininkinase (CK) i blodet

1, 2, 3, 4: se *Beskrivelse av utvalgte bivirkninger* for ytterligere beskrivelse.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Sepsis

I PROFESS studien ble det observert økt forekomst av sepsis med telmisartan sammenlignet med placebo. Dette kan være et tilfeldig funn eller være relatert til en ukjent mekanisme (se pkt.5.1).

Hypotensjon

Denne bivirkningen ble rapportert som vanlig hos pasienter med kontrollert blodtrykk som ble behandlet med telmisartan for reduksjon av kardiovaskulær morbiditet i tillegg til standard behandling.

Unormal hepatisk funksjon/leversykdom

Utifra erfaringer etter markedsføring forekom de fleste tilfeller av unormal hepatisk funksjon/leversykdom hos japanske pasienter. Sannsynligvis inntreffer denne bivirkningen hyppigere hos japanske pasienter.

Interstitiell lungesykdom

Tilfeller av interstitiell lungesykdom har vært rapportert etter markedsføring, i en tidsmessig tilknytning til inntak av telmisartan. En årsakssammenheng har imidlertid ikke blitt fastslått.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er begrenset informasjon tilgjengelig vedrørende overdosering hos mennesker.

Symptomer: De vanligste symptomene på overdosering med telmisartan var hypotensjon og takykardi; bradykardi, svimmelhet, økning i serumkreatinin og akutt nyresvikt har også vært rapportert.

Behandling: Telmisartan elimineres ikke ved hemodialyse. Pasienten skal følges nøye og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Behandlingen avhenger av tid fra inntak og symptomenes alvorlighetsgrad. Tiltak som fremkalling av brekninger eller maveskylling foreslås. Aktivert kull kan være nyttig i behandling av overdosering. Serumelektrolytter og kreatinin skal måles hyppig. Hvis hypotensjon forekommer skal pasienten plasseres i ryggeleie og raskt gis salt- og væskeerstatning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Angiotensin II-reseptor antagonist, usammensatte, ATC-kode: C09C A07.

Virkningsmekanisme

Telmisartan er, gitt peroralt, en aktiv og spesifikk angiotensin II-reseptor (type AT₁)-antagonist. Telmisartan fortrenger med meget høy affinitet angiotensin II fra dets bindingssete på AT₁-reseptoren, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin II. Telmisartan viser ingen effekt som partiell agonist ved AT₁-reseptoren. Telmisartan binder seg selektivt til AT₁-reseptoren. Bindingen er langvarig. Telmisartan viser ingen affinitet til andre reseptorer som AT₂ eller andre dårligere karakteriserte AT-reseptorer. Den funksjonelle rollen til disse reseptorene er ikke kjent, heller ikke effekten av en eventuell overstimulering av angiotensin II, hvis nivåer øker med telmisartan. Telmisartan fører til reduserte aldosteronnivåer. Telmisartan hemmer ikke humant plasmarenin og blokkerer ikke ionekanaler. Telmisartan hemmer ikke det angiotensinomdannende enzymet (kininase II), enzymet som også bryter ned bradykinin. Det forventes derfor ingen potensering av bradykininmedierte negative effekter.

Hos menneske hemmer 80 mg telmisartan nesten fullstendig den økning av blodtrykket som utløses av angiotensin II. Den hemmende effekten varer i mer enn 24 timer og er fortsatt målbar opp til 48 timer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Behandling av essensiell hypertensjon

Den antihypertensive effekten inntreer gradvis i løpet av 3 timer etter første dose telmisartan. Maksimal reduksjon av blodtrykket oppnås vanligvis 4 til 8 uker etter behandlingsstart og denne effekten opprettholdes ved langtidsbehandling.

Den antihypertensive effekten vedvarer konstant i 24 timer etter dosering. Dette er vist med ambulatoriske blodtrykksmålinger over siste 4 timer før neste dose. Dette bekreftes også av at forholdet mellom laveste og høyeste blodtrykkverdi ligger over 80 % etter inntak av 40-80 mg telmisartan i placebokontrollerte kliniske studier.

Det finnes en tydelig tendens til sammenheng mellom telmisartandosen og den tid det tar for det systoliske blodtrykket å gå tilbake til nivået før behandling. Tilsvarende sammenheng er ikke vist for det diastoliske blodtrykket.

Hos pasienter med hypertensjon senker telmisartan systolisk og diastolisk blodtrykk uten å påvirke hjertefrekvensen. Betydningen av legemidlets diuretiske og natriuretiske effekt for dets hypotensive effekt er ikke klarlagt. Den antihypertensive effekten av telmisartan er sammenlignbar med effekten av andre typer antihypertensiva (vist i kliniske studier hvor telmisartan er sammenlignet med amlodipin, atenolol, enalapril, hydroklortiazid og lisinopril).

Ved brå seponering av behandling med telmisartan går blodtrykket over flere dager gradvis tilbake til nivået før behandlingsstart uten tegn på "rebound" hypertensjon.

Ved direkte sammenligning i kliniske utprøvinger, var insidensen av tørrhoste signifikant lavere hos pasienter behandlet med telmisartan enn hos de som fikk en ACE-hemmer.

Kardiovaskulær forebygging

ONTARGET ("ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial") sammenlignet effekten av telmisartan, ramipril og kombinasjonen av telmisartan og ramipril på kardiovaskulære utfall hos 25620 pasienter i alderen 55 år eller eldre med tidlige kransarteriesykdom, slag, TIA (transitorisk iskemisk angrep), perifer vaskulær sykdom eller diabetes mellitus type 2 i kombinasjon med påvist organskade i siste stadium (f.eks. retinopati, venstre ventrikkel hypertrofi, makro- eller mikroalbuminuri). Dette er en populasjon med risiko for kardiovaskulære hendelser.

Pasienter ble randomisert til en av tre følgende behandlingsgrupper: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), eller kombinasjonen av telmisartan 80 mg og ramipril 10 mg (n = 8502), og fulgt opp over en gjennomsnittlig observasjonstid på 4,5 år.

Telmisartan viste tilsvarende effekt som ramipril på reduksjon av det primære sammensatte endepunktet kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt, ikke-dødelig slag eller sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt. Forekomsten av primærendepunktet var tilsvarende i telmisartangruppen (16,7 %) og ramiprilgruppen (16,5 %). "Hazard ratio" for telmisartan vs. ramipril var 1,01 (97,5 % KI 0,93 – 1,10, p ("non-inferiority") = 0,0019 med en margin på 1,13). Dødelighet uavhengig av årsak var 11,6 % blant pasienter behandlet med telmisartan og 11,8 % blant pasienter behandlet med ramipril.

Telmisartan ble funnet å være tilsvarende effektiv som ramipril på de forhåndsdefinerte, sekundære endepunktene for kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt og ikke-dødelig slag [0,99 (97,5 % KI 0,90 – 1,08, p ("non-inferiority") = 0,0004)], primærendepunktet i referansestudien HOPE ("The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study"), der effekten av ramipril vs. placebo ble undersøkt.

TRANSCEND randomiserte pasienter med intoleranse overfor ACE-hemmere med for øvrig tilsvarende inklusjonskriterier som ONTARGET, til telmisartan 80 mg (n = 2954) eller placebo (n = 2972). Begge ble gitt som tillegg til standardbehandling. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 4 år og 8 måneder. Det ble ikke funnet statistisk signifikant forskjell i forekomsten av de primære, sammensatte endepunktene (kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt, ikke-dødelig slag eller sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt) (15,7 % i telmisartangruppen og 17,0 % i placebogruppen, med "hazard ratio" på 0,92 (95 % KI 0,81 – 1,05, p = 0,22)). Det ble vist at telmisartan hadde bedre effekt enn placebo på de forhåndsdefinerte, sekundære, sammensatte endepunktene for kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt og ikke-dødelig slag [0,87 (95 % KI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Det ble ikke vist bedre effekt på kardiovaskulær mortalitet (hazard ratio 1,03, 95 % KI 0,85 – 1,24).

Hoste og angioødem ble rapportert mindre hyppig hos pasienter som ble behandlet med telmisartan enn hos pasienter behandlet med ramipril, mens hypotensjon ble rapportert hyppigere med telmisartan.

Kombinasjonen av telmisartan og ramipril ga ingen ytterligere fordeler framfor ramipril og telmisartan alene. Forekomst av kardiovaskulær mortalitet og mortalitet av alle årsaker var tallmessig høyere med kombinasjonen. I tillegg var det signifikant høyere forekomst av hyperkalemi, nyresvikt, hypotensjon og synkope i kombinasjonsgruppen. Derfor er bruk av kombinasjonen av telmisartan og ramipril ikke anbefalt i denne populasjonen.

I studien "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PROFESS) på pasienter 50 år eller eldre, som nylig hadde gjennomgått akutt hjerneinfarkt, ble det observert en økt forekomst av sepsis med telmisartan sammenlignet med placebo, 0,70 % vs. 0,49 % [RR 1,43 (95 % konfidensintervall 1,00 – 2,06)]. Forekomsten av fatale tilfeller av sepsis var økt hos pasienter som tok telmisartan (0,33 %) sammenlignet med pasienter som tok placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % konfidensintervall 1,14 – 3,76)]. Den observerte økte forekomsten av sepsis i forbindelse med bruk av telmisartan kan enten være et tilfeldig funn eller relatert til en ukjent mekanisme.

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. For mer detaljert informasjon se ovenfor under overskriften «Kardiovaskulær forebygging». Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Micardis hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått.

Den blodtrykkssenkende effekten av to doser telmisartan ble undersøkt hos 76 hypertensive, stort sett overvektige pasienter i alderen 6 til < 18 år (kroppsvekt ≥ 20 kg til ≤ 120 kg, gjennomsnitt 74,6 kg) etter inntak av telmisartan 1 mg/kg (n = 29 behandlede) eller 2 mg/kg (n = 31 behandlede) over en 4-ukers behandlingsperiode. Ved inklusjon ble det ikke undersøkt om sekundær hypertensjon forelå. Hos enkelte av de undersøkte pasientene ble det anvendt høyere doser enn anbefalt ved behandling av hypertensjon hos voksne, opp til en daglig dose tilsvarende 160 mg hos voksne. Etter justering for aldersgruppeteffekter var endringene i gjennomsnittlig systolisk blodtrykk fra baseline (primærmål) - 14,5 (1,7) mm Hg i telmisartan 2 mg/kg gruppen, -9,7 (1,7) mm Hg i telmisartan 1 mg/kg gruppen og - 6,0 (2,4) i placebogruppen. De justerte endringene i diastolisk blodtrykk fra baseline var henholdsvis - 8,4 (1,5) mm Hg, -4,5 (1,6) mm Hg og -3,5 (2,1) mm Hg. Endringene var doseavhengige. Sikkerhetsdata fra denne studien med pasienter i alderen 6 til < 18 år synes stort sett å tilsvare det som er observert hos voksne. Sikkerheten ved langtidsbehandling med telmisartan hos barn og ungdom ble ikke evaluert.

En økning i eosinofile rapportert for denne pasientpopulasjonen har ikke vært registrert hos voksne. Den kliniske betydningen og relevansen av dette funnet er ukjent. På bakgrunn av disse kliniske data kan det ikke trekkes konklusjoner vedrørende effekt og sikkerhet av telmisartan i den hypertensive pediatrike populasjon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjonen av telmisartan er rask selv om den absorberte mengde varierer. Den gjennomsnittlige absolutte biotilgjengelighet for telmisartan er ca. 50 %.

Når telmisartan tas med mat, varierer reduksjonen i arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven ($AUC_{0-\infty}$) for telmisartan fra 6 % (40 mg) til ca. 19 % (160 mg). Tre timer etter dosering er plasmakonsentrasjonen på samme nivå enten telmisartan er inntatt med eller uten mat.

Lineæritet/ikke-lineæritet

Den lille reduksjonen i AUC forventes ikke å medføre redusert terapeutisk effekt.

Det er ingen lineær sammenheng mellom dose og plasmakonsentrasjon. C_{max} og i mindre grad AUC øker ikke-proporsjonalt ved doser over 40 mg.

Distribusjon

Telmisartan er i stor grad bundet til plasmaproteiner (>99,5 %), hovedsakelig til albumin og alfa-1-glykoprotein. Det gjennomsnittlige distribusjonsvolum ved "steady state" (V_{dss}) er ca. 500 l.

Biotransformasjon

Telmisartan metaboliseres gjennom konjugering til glukuronidet av morsubstansen. Konjugatet har ikke vist farmakologisk aktivitet.

Eliminasjon

Telmisartan viser biekspontiell nedbrytningskinetikk med en terminal eliminasjonshalveringstid på > 20 timer. Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) og i mindre grad arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC) øker ikke-proporsjonalt med dosen. Det finnes ingen tegn på klinisk relevant akkumulering når telmisartan inntas i anbefalte doser. Plasmakonsentrasjonen var høyere hos kvinner enn hos menn, uten relevant innflytelse på effekten.

Etter oral (og i.v.) tilførsel utskilles telmisartan nesten utelukkende via fæces, hovedsakelig som uforandret substans. Den kumulative utskillelsen i urin er <1 % av dosen. Total plasma clearance, Cl_{tot} , er høy (ca. 1000 ml/min) sammenlignet med den hepatiske blodgjennomstrømningen (ca. 1500 ml/min).

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken for to doser telmisartan ble vurdert som et sekundærmål hos hypertensive pasienter (n = 57) i alderen 6 til < 18 år etter inntak av telmisartan 1 mg/kg eller 2 mg/kg over en 4-ukers behandlingsperiode. Farmakokinetiske mål inkluderte bestemmelse av steady-state for telmisartan hos barn og ungdom og undersøkelse av aldersrelaterte forskjeller. Selv om studien var for liten for en meningsfull vurdering av farmakokinetikken hos barn under 12 år, var resultatene overveiende forenlige med funnene hos voksne og bekrefter telmisartans ikke-lineæritet, særlig for C_{max} .

Kjønn

Kjønnforskjeller i plasmakonsentrasjoner er observert. Hos kvinner var C_{max} og AUC omtrent 3, respektive 2 ganger høyere enn hos menn.

Eldre

Det er ingen forskjell i farmakokinetikken av telmisartan hos pasienter eldre og yngre enn 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med mild til moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon er en dobling av plasmakonsentrasjonene observert. Lavere plasmakonsentrasjoner er imidlertid observert hos pasienter med nyresvikt som behandles med dialyse. Telmisartan er i stor grad bundet til plasmaproteiner hos pasienter med nyresvikt og kan ikke elimineres ved dialyse. Eliminasjonshalveringstiden er ikke forandret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetiske studier av pasienter med nedsatt leverfunksjon viste en økning i absolutt biologisk tilgjengelighet opp til nesten 100 %. Eliminasjonshalveringstiden er ikke forandret hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske sikkerhetsstudier forårsaket doser tilsvarende klinisk eksponeringsnivå reduksjon av parametre for røde blodlegemer (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit), forandringer i renal hemodynamikk (økt blod urea nitrogen og kreatinin) og økning i serumkalium i normotensive dyr. Hos hund ble dilatasjon og atrofi av renale tubuli observert. Skader i mageslimhinnen (erosjoner, sår eller inflammasjon) ble også observert hos rotte og hund. Disse farmakologisk medierte uønskede effektene, kjent fra prekliniske studier med både ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister, kunne motvirkes ved tillegg av orale saltvannsopløsninger.

I begge arter ble økt plasmareninaktivitet og hypertrofi/hyperplasi av renale juxtaglomerulære celler observert. Disse forandringene, også en klasseeffekt av ACE-hemmere og andre angiotensin II-reseptorantagonister, synes ikke å ha klinisk betydning.

Det er ingen tydelige bevis for teratogen effekt, men ved toksiske nivåer av telmisartan ble det observert effekt på postnatal utvikling hos avkommet, som lavere kroppsvektog forsinket øyeåpning.

Det var ingen bevis for mutagenitet eller relevant klastogen aktivitet i *in vitro* studier og ingen tegn på karsinogene effekter hos rotte eller mus.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Povidon (K25)
Meglumin
Natriumhydroksid
Sorbitol (E420)
Magnesiumstearat.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminium blister (PA/Al/PVC/Al eller PA/PA/Al/PVC/Al). Et blisterbrett inneholder 7 eller 10 tabletter.

Pakningsstørrelser: Blisterpakninger med 14, 28, 56, 84, eller 98 tabletter eller perforert endose blister med 28 x 1, 30 x 1 eller 90 x 1 tabletter; multipakning med 360 (4 pakker à 90 x 1) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Telmisartan skal oppbevares i forseglet blister pga. tablettenes hygroskopiske egenskaper. Tablettene tas ut av blisteret rett før administrering.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/090/001 (14 tabletter)
EU/1/98/090/002 (28 tabletter)
EU/1/98/090/003 (56 tabletter)
EU/1/98/090/004 (98 tabletter)
EU/1/98/090/013 (28 x 1 tabletter)
EU/1/98/090/015 (84 tabletter)
EU/1/98/090/017 (30 x 1 tabletter)
EU/1/98/090/019 (90 x 1 tabletter)
EU/1/98/090/021 (4 x 90 x 1 tabletter)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. desember 1998
Dato for siste fornyelse: 16. desember 2008

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Micardis 80 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 338 mg sorbitol (E420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvite, avlange, 4.6 mm tabletter, preget med kodennummer 52H på en side og firmalogo på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hypertensjon

Behandling av essensiell hypertensjon hos voksne.

Kardiovaskulær forebygging

Reduksjon av kardiovaskulær morbiditet hos voksne med:

- manifest aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (tidligere koronar hjertesykdom, slag eller perifer arteriell sykdom) eller
- type 2 diabetes mellitus med dokumentert skade i målorgan.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandling av essensiell hypertensjon

Vanlig effektiv dose er 40 mg en gang daglig. Noen pasienter kan ha effekt allerede av en døgndose på 20 mg. I de tilfeller hvor ønsket blodtrykk ikke nås, kan telmisartandosen økes til maksimum 80 mg en gang daglig. Alternativt kan telmisartan brukes i kombinasjon med et tiaziddiuretikum som hydroklortiazid, som har vist seg å gi additiv blodtrykkssenkende effekt sammen med telmisartan. Ved vurdering av eventuell doseøkning, er det viktig å ta i betraktning at maksimal antihypertensiv effekt vanligvis oppnås fire til åtte uker etter påbegynt behandling (se pkt. 5.1).

Kardiovaskulær forebygging

Anbefalt dose er 80 mg én gang daglig. Det er ikke kjent om lavere doser enn 80 mg telmisartan er effektive for å redusere kardiovaskulær morbiditet.

Når behandling med telmisartan for reduksjon av kardiovaskulær morbiditet innledes, anbefales nøye overvåking av blodtrykket. Dersom det er hensiktsmessig, kan justering av medisiner for reduksjon av blodtrykket være nødvendig.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det foreligger begrenset erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller hemodialyse. En lavere startdose på 20 mg anbefales til disse pasientene (se pkt. 4.4). Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Micardis er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3). Hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon bør dosen ikke overstige 40 mg en gang daglig (se pkt. 4.4).

Eldre pasienter

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Micardis hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2 men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Telmisartan tabletter er til oralt bruk en gang daglig og tas sammen med drikke med eller uten mat.

Forsiktighetsregler for håndtering og administrasjon av legemidlet:

Telmisartan skal oppbevares i forseglet blister pga. tablettenes hygroskopiske egenskaper. Tablettene tas ut av blisteren rett før administrasjon (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Galleveisobstruksjon
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon

Samtidig bruk av Micardis og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Nedsatt leverfunksjon

Micardis skal ikke gis til pasienter med kolestase, galleveisobstruksjon eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3) siden telmisartan elimineres hovedsakelig via gallen. Disse pasientene kan

forventes å ha redusert metabolisme i lever for telmisartan. Micardis skal brukes med forsiktighet hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon.

Renovaskulær hypertensjon

Det er økt risiko for alvorlig hypotensjon og nyresvikt når pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller unilateral nyrearteriestenose med en gjenværende funksjonell nyre behandles med legemidler som hemmer renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplantasjon

Når Micardis brukes til pasienter med nedsatt nyrefunksjon anbefales regelmessig kontroll av kalium- og kreatininnivåene i serum. Det finnes ingen erfaring med behandling med Micardis hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon.

Intravaskulær hypovolemi

Symptomatisk hypotensjon, særlig etter første dose av Micardis, kan forekomme hos pasienter med natrium- og/eller væskemangel pga. høye doser diuretika, saltfattig kost, diaré eller oppkast. Slike tilstander må korrigeres før behandling med Micardis startes. Natrium- og/eller væskemangel må korrigeres før behandling med Micardis.

Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokkade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokkade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Andre tilstander som stimulerer renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos pasienter hvis kationus og nyrefunksjon hovedsakelig styres av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (for eksempel pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt eller underliggende nyresykdom, inkl. nyrearteriestenose) har behandling med legemidler som påvirker dette systemet, slik som telmisartan, vært forbundet med akutt hypotensjon, azotemi, oliguri og i sjeldne tilfeller akutt nyresvikt (se pkt. 4.8).

Primær aldosteronisme

Pasienter med primær aldosteronisme responderer ikke på antihypertensiva som virker gjennom hemming av renin-angiotensin systemet. Behandling med telmisartan anbefales derfor ikke.

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som med andre vasodilaterende midler bør forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Diabetikere som behandles med insulin eller antidiabetika

Hypoglykemi kan forekomme hos diabetikere ved behandling med telmisartan. Hos disse pasientene bør derfor egnet overvåkning av blodglukose vurderes, og hvis indisert kan en dosejustering av insulin eller antidiabetika være nødvendig.

Hyperkalemi

Bruk av legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan forårsake hyperkalemi. Hos eldre, hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, diabetikere, pasienter som samtidig behandles med andre legemidler som kan øke kaliumnivåene og/eller hos pasienter med mellomliggende hendelser kan hyperkalemi være dødelig.

Før samtidig bruk av legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet vurderes, må nytte-risikoforholdet utredes.

De viktigste risikofaktorene for hyperkalemi er:

- Diabetes mellitus, nedsatt nyrefunksjon, alder (> 70 år)
- Kombinasjon med et eller flere legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet og/eller kaliumtilskudd. Legemidler eller terapeutiske legemiddelklasser som kan indusere hyperkalemi er salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende diuretika, ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs, inkludert selektive COX-2 hemmere), heparin, immunsuppressive midler (ciclosporin eller tacrolimus) og trimetoprim.
- Mellomliggende hendelser, særlig dehydrering, akutt hjertesvikt, metabolsk acidose, forverring av nyrefunksjonen, plutselig forverring av nyrens tilstand (f. eks. infeksjoner), cellulær lyse (f. eks. akutt ischemi i ekstremitet, rbdomyolyse, store traumer).

Nøye overvåking av serumkalium hos risikopasienter anbefales (se pkt. 4.5).

Sorbitol

Dette legemidlet inneholder sorbitol (E420). Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse bør ikke ta Micardis.

Etniske forskjeller

Som observert for ACE-hemmere, synes telmisartan og de andre angiotensin II-reseptorantagonistene å ha mindre uttalt blodtrykkssenkende effekt hos svarte pasienter enn hos ikke-svarte pasienter, sannsynligvis pga. en høyere prevalens for lave reninnivåer hos svarte hypertonicere.

Øvrig

Som for alle antihypertensiva, kan en kraftig blodtrykksreduksjon utløse et hjerteinfarkt eller slag hos pasienter med iskemisk hjertesykdom eller iskemisk kardiovaskulær sykdom.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Digoksin

Ved samtidig administrering av telmisartan med digoksin, ble en median økning av digoksins maksimale (49 %) og laveste plasmakonsentrasjon (20 %) observert. For å opprettholde digoksinkonsentrasjonene innenfor terapeutisk område, bør konsentrasjonene måles når behandling med telmisartan startes, justeres og seponeres.

Som for andre legemidler som virker på renin-angiotensin-aldosteron systemet, kan telmisartan indusere hyperkalemi (se pkt. 4.4). Risikoen kan øke ved behandlingskombinasjon med andre legemidler som kan indusere hyperkalemi (salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende diuretika, ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs, inkludert selektive COX-2 hemmere), heparin, immunsuppressive midler (ciclosporin eller tacrolimus) og trimetoprim.

Forekomst av hyperkalemi avhenger av samtidige risikofaktorer. Risikoen er økt ved ovennevnte behandlingsskombinasjoner. Risikoen er særlig høy ved kombinasjon med kaliumsparende diuretika og salterstatninger som inneholder kalium. En kombinasjon med f. eks. ACE-hemmere eller NSAIDs er mindre risikofylt under forutsetning av at forsiktighetsreglene følges nøye.

Samtidig bruk anbefales ikke

Kaliumsparende diuretika og kaliumtilskudd

Angiotensin II-reseptorantagonister slik som telmisartan, svekker diuretikainduisert kaliumtap. Kaliumsparende diuretika, f. eks. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid, kaliumtilskudd eller salterstatninger som inneholder kalium kan føre til en signifikant økning i serumkalium. Hvis samtidig bruk er indisert pga. dokumentert hypokalemi, må legemidlene brukes med forsiktighet og serumkalium måles hyppig.

Litium

Reversibel økning av serumkonsentrasjonen og toksisiteten av litium er rapportert ved samtidig bruk av litium med ACE-hemmere og med angiotensin II-reseptorantagonister, inkludert telmisartan. Hvis denne kombinasjonen viser seg nødvendig, anbefales nøye kontroll av serumlitium.

Samtidig bruk krever forsiktighet

Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler

NSAIDs (dvs. acetylsalisylsyre i antiinflammatoriske doseringsregimer, COX-2 hemmere og ikke-selektive NSAIDs) kan redusere den antihypertensive effekten av angiotensin II-reseptorantagonister. Hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (f. eks. dehydrerte pasienter eller eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon) kan samtidig administrering av angiotensin II-reseptorantagonister og legemidler som hemmer cyklooksygenase føre til ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt som vanligvis er reversibel. Denne kombinasjonen må derfor administreres med forsiktighet, særlig hos eldre pasienter. Pasientene må være tilstrekkelig hydrert og det bør vurderes å overvåke nyrefunksjonen etter start av kombinasjonsbehandling og periodevis deretter.

En studie med samtidig administrasjon av telmisartan og ramipril førte til en økning av AUC₀₋₂₄ og C_{max} av ramipril og ramiprilat opp til 2,5 ganger. Den kliniske relevansen av denne observasjonen er ikke kjent.

Diuretika (tiazider eller loop diuretika)

Foregående behandling med høydose diuretika slik som furosemid (loop diuretika) og hydroklortiazid (tiazider) kan resultere i volumdepleksjon og risiko for hypotensjon når behandling med telmisartan startes.

Bør tas i betraktning ved samtidig bruk

Andre antihypertensiva

Den blodtrykkssenkende effekten av telmisartan kan forsterkes ved samtidig bruk av andre antihypertensive legemidler.

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

På bakgrunn av de farmakologiske egenskapene kan det forventes at følgende legemidler kan potensierte den hypotensive effekten av alle antihypertensiva, også telmisartan: Baklofen, amifostin. Videre kan ortostatisk hypotensjon forverres av alkohol, barbiturater, narkotika eller antidepressiva.

Systemiske kortikosteroider

Redusert antihypertensiv effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med AII-reseptorantagonister kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av Micardis hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av AII-reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for AII-reseptorantagonister i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se pkt. 5.3).

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AII-reseptorantagonister i andre eller tredje trimester av svangerskapet. Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt AII-reseptorantagonister under svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amming

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av telmisartan ved amming, er telmisartan ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Fertilitet

I prekliniske studier ble det ikke observert effekt av Micardis på kvinnelig eller mannlig fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Ved bilkjøring og bruk av maskiner skal man likevel ta i betraktning at antihypertensiva, slik som Micardis, kan forårsake svimmelhet og døsigheit.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Alvorlige bivirkninger omfatter anafylaktisk reaksjon og angioødem som kan forekomme sjelden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), og akutt nyresvikt.

Den totale insidensen av bivirkninger rapportert ved behandling med telmisartan (var vanligvis sammenlignbar med placebo (41,4 % vs 43,9 %) i kontrollerte studier hos pasienter som ble behandlet for hypertensjon. Insidensen av bivirkninger var verken relatert til dosen eller korrelert til kjønn, alder eller rase. Sikkerhetsprofilen for telmisartan hos pasienter som ble behandlet for reduksjon av kardiovaskulær morbiditet var i samsvar med sikkerhetsprofilen sett hos hypertensive pasienter.

Bivirkningene som angis nedenfor er akkumulert fra kontrollerte, kliniske utprøvinger hos pasienter behandlet for hypertensjon og fra rapporter etter markedsføring. Oversikten innbefatter også alvorlige bivirkninger og bivirkninger som har ført til behandlingsstans, rapportert i tre kliniske langtidsstudier som inkluderte 21642 pasienter som ble behandlet med telmisartan for reduksjon av kardiovaskulær morbiditet og mortalitet i opptil seks år.

Tabellarisk oversikt

Bivirkningene er angitt etter frekvens med følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Mindre vanlige:	Urinveisinfeksjon inkludert cystitt, øvre luftveisinfeksjon inkludert faryngitt og sinusitt
Sjeldne:	Sepsis inkludert fatal utgang ¹

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Mindre vanlige:	Anemi
Sjeldne:	Eosinofili, trombocytopeni

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne:	Anafylaktisk reaksjon, hypersensitivitet
----------	--

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Mindre vanlige:	Hyperkalemi
Sjeldne:	Hypoglykemi (hos diabetes pasienter)

Psykiatriske lidelser

Mindre vanlige:	Søvnløshet, depresjon,
Sjeldne:	Angst

Nevrologiske sykdommer

Mindre vanlige:	Synkope
Sjeldne:	Søvnighet

Øyesykdommer

Sjeldne:	Synsforstyrrelse
----------	------------------

Sykdommer i øre og labyrint

Mindre vanlige:	Vertigo
-----------------	---------

Hjertesykdommer

Mindre vanlige:	Bradykardi
Sjeldne:	Takykardi

Karsykdommer

Mindre vanlige:	Hypotensjon ² , ortostatisk hypotensjon
-----------------	--

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: Dyspné, hoste
Svært sjeldne: Interstitiell lungesykdom⁴

Gastrointestinale sykdommer

Mindre vanlige: Abdominalsmerter, diaré, dyspepsi, flatulens, oppkast
Sjeldne: Munntørrhet, magebesvær, dysgeusi

Sykdommer i lever og galleveier

Sjeldne: Unormal leverfunksjon/leversykdom³

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige: Pruritus, hyperhidrose, hudutslett
Sjeldne: Angioødem (også med fatalt utfall), eksem, erytem, urticaria, legemiddelindusert erupsjon, toksisk huderupsjon,

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Mindre vanlige: Ryggsmerter (f. eks. isjias), muskeltremor, myalgi,
Sjeldne: Artralgi, smerte i armer og ben, senesmerter (tendinit-lignende symptomer)

Sykdommer i nyre og urinveier

Mindre vanlige: Nedsatt nyrefunksjon inkludert akutt nyresvikt

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Mindre vanlige: Brystsmerter, asteni (svakhet)
Sjeldne: Influensalignende sykdom

Undersøkelser

Mindre vanlige: Økt kreatinin i blodet
Sjeldne: Redusert hemoglobin, økt urinsyre i blodet, økte leverenzymmer, økt kreatininkinase (CK) i blodet

1, 2, 3, 4: se *Beskrivelse av utvalgte bivirkninger* for ytterligere beskrivelse.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Sepsis

I PROFESS studien ble det observert økt forekomst av sepsis med telmisartan sammenlignet med placebo. Dette kan være et tilfeldig funn eller være relatert til en ukjent mekanisme (se pkt.5.1).

Hypotensjon

Denne bivirkningen ble rapportert som vanlig hos pasienter med kontrollert blodtrykk som ble behandlet med telmisartan for reduksjon av kardiovaskulær morbiditet i tillegg til standard behandling.

Unormal hepatisk funksjon/ leversykdom

Utifra erfaringer etter markedsføring forekom de fleste tilfeller av unormal hepatisk funksjon/leversykdom hos japanske pasienter. Sannsynligvis inntreffer denne bivirkningen hyppigere hos japanske pasienter.

Interstitiell lungesykdom

Tilfeller av interstitiell lungesykdom har vært rapportert etter markedsføring, i en tidsmessig tilknytning til inntak av telmisartan. En årsakssammenheng har imidlertid ikke blitt fastslått.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er begrenset informasjon tilgjengelig vedrørende overdosering hos mennesker.

Symptomer: De vanligste symptomene på overdosering med telmisartan var hypotensjon og takykardi; bradykardi, svimmelhet, økning i serumkreatinin og akutt nyresvikt har også vært rapportert.

Behandling: Telmisartan elimineres ikke ved hemodialyse. Pasienten skal følges nøye og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Behandlingen avhenger av tid fra inntak og symptomenes alvorlighetsgrad. Tiltak som fremkalling av brekninger eller maveskylling foreslås. Aktivert kull kan være nyttig i behandling av overdosering. Serumelektrolytter og kreatinin skal måles hyppig. Hvis hypotensjon forekommer skal pasienten plasseres i ryggeleie og raskt gis salt- og væskeerstatning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Angiotensin II-reseptor antagonist, usammensatte, ATC-kode: C09C A07.

Virkningsmekanisme

Telmisartan er, gitt peroralt, en aktiv og spesifikk angiotensin II-reseptor (type AT₁)-antagonist. Telmisartan fortrenger med meget høy affinitet angiotensin II fra dets bindingssete på AT₁-reseptoren, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin II. Telmisartan viser ingen effekt som partiell agonist ved AT₁-reseptoren. Telmisartan binder seg selektivt til AT₁-reseptoren. Bindingen er langvarig. Telmisartan viser ingen affinitet til andre reseptorer som AT₂ eller andre dårligere karakteriserte AT-reseptorer. Den funksjonelle rollen til disse reseptorene er ikke kjent, heller ikke effekten av en eventuell overstimulering av angiotensin II, hvis nivåer øker med telmisartan. Telmisartan fører til reduserte aldosteronnivåer. Telmisartan hemmer ikke humant plasmarenin og blokkerer ikke ionekanaler. Telmisartan hemmer ikke det angiotensinomdannende enzymet (kininase II), enzymet som også bryter ned bradykinin. Det forventes derfor ingen potensering av bradykininmedierte negative effekter.

Hos menneske hemmer 80 mg telmisartan nesten fullstendig den økning av blodtrykket som utløses av angiotensin II. Den hemmende effekten varer i mer enn 24 timer og er fortsatt målbar opp til 48 timer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Behandling av essensiell hypertensjon

Den antihypertensive effekten inntreer gradvis i løpet av 3 timer etter første dose telmisartan. Maksimal reduksjon av blodtrykket oppnås vanligvis 4 til 8 uker etter behandlingsstart og denne effekten opprettholdes ved langtidsbehandling.

Den antihypertensive effekten vedvarer konstant i 24 timer etter dosering. Dette er vist med ambulatoriske blodtrykksmålinger over siste 4 timer før neste dose. Dette bekreftes også av at forholdet mellom laveste og høyeste blodtrykkverdi ligger over 80 % etter inntak av 40-80 mg telmisartan i placebokontrollerte kliniske studier.

Det finnes en tydelig tendens til sammenheng mellom telmisartandosen og den tid det tar for det systoliske blodtrykket å gå tilbake til nivået før behandling. Tilsvarende sammenheng er ikke vist for det diastoliske blodtrykket.

Hos pasienter med hypertensjon senker telmisartan systolisk og diastolisk blodtrykk uten å påvirke hjertefrekvensen. Betydningen av legemidlets diuretiske og natriuretiske effekt for dets hypotensive effekt er ikke klarlagt. Den antihypertensive effekten av telmisartan er sammenlignbar med effekten av andre typer antihypertensiva (vist i kliniske studier hvor telmisartan er sammenlignet med amlodipin, atenolol, enalapril, hydroklortiazid og lisinopril).

Ved brå seponering av behandling med telmisartan går blodtrykket over flere dager gradvis tilbake til nivået før behandlingsstart uten tegn på "rebound" hypertensjon.

Ved direkte sammenligning i kliniske utprøvinger, var insidensen av tørrhoste signifikant lavere hos pasienter behandlet med telmisartan enn hos de som fikk en ACE-hemmer.

Kardiovaskulær forebygging

ONTARGET ("ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial") sammenlignet effekten av telmisartan, ramipril og kombinasjonen av telmisartan og ramipril på kardiovaskulære utfall hos 25620 pasienter i alderen 55 år eller eldre med tidlige kransarteriesykdom, slag, TIA (transitorisk iskemisk angrep), perifer vaskulær sykdom eller diabetes mellitus type 2 i kombinasjon med påvist organskade i siste stadium (f.eks. retinopati, venstre ventrikkel hypertrofi, makro- eller mikroalbuminuri). Dette er en populasjon med risiko for kardiovaskulære hendelser.

Pasienter ble randomisert til en av tre følgende behandlingsgrupper: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), eller kombinasjonen av telmisartan 80 mg og ramipril 10 mg (n = 8502), og fulgt opp over en gjennomsnittlig observasjonstid på 4,5 år.

Telmisartan viste tilsvarende effekt som ramipril på reduksjon av det primære sammensatte endepunktet kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt, ikke-dødelig slag eller sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt. Forekomsten av primærendepunktet var tilsvarende i telmisartangruppen (16,7 %) og ramiprilgruppen (16,5 %). "Hazard ratio" for telmisartan vs. ramipril var 1,01 (97,5 % KI 0,93 – 1,10, p ("non-inferiority") = 0,0019 med en margin på 1,13). Dødelighet uavhengig av årsak var 11,6 % blant pasienter behandlet med telmisartan og 11,8 % blant pasienter behandlet med ramipril.

Telmisartan ble funnet å være tilsvarende effektiv som ramipril på de forhåndsdefinerte, sekundære endepunktene for kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt og ikke-dødelig slag [0,99 (97,5 % KI 0,90 – 1,08, p ("non-inferiority") = 0,0004)], primærendepunktet i referansestudien HOPE ("The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study"), der effekten av ramipril vs. placebo ble undersøkt.

TRANSCEND randomiserte pasienter med intoleranse overfor ACE-hemmere med for øvrig tilsvarende inklusjonskriterier som ONTARGET, til telmisartan 80 mg (n = 2954) eller placebo (n = 2972). Begge ble gitt som tillegg til standardbehandling. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 4 år og 8 måneder. Det ble ikke funnet statistisk signifikant forskjell i forekomsten av de primære, sammensatte endepunktene (kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt, ikke-dødelig slag eller sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt) (15,7 % i telmisartangruppen og 17,0 % i placebogruppen, med "hazard ratio" på 0,92 (95 % KI 0,81 – 1,05, p = 0,22)). Det ble vist at telmisartan hadde bedre effekt enn placebo på de forhåndsdefinerte, sekundære, sammensatte endepunktene for kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt og ikke-dødelig slag [0,87 (95 % KI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Det ble ikke vist bedre effekt på kardiovaskulær mortalitet (hazard ratio 1,03, 95 % KI 0,85 – 1,24).

Hoste og angioødem ble rapportert mindre hyppig hos pasienter som ble behandlet med telmisartan enn hos pasienter behandlet med ramipril, mens hypotensjon ble rapportert hyppigere med telmisartan.

Kombinasjonen av telmisartan og ramipril ga ingen ytterligere fordeler framfor ramipril og telmisartan alene. Forekomst av kardiovaskulær mortalitet og mortalitet av alle årsaker var tallmessig høyere med kombinasjonen. I tillegg var det signifikant høyere forekomst av hyperkalemi, nyresvikt, hypotensjon og synkope i kombinasjonsgruppen. Derfor er bruk av kombinasjonen av telmisartan og ramipril ikke anbefalt i denne populasjonen.

I studien "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PROFESS) på pasienter 50 år eller eldre, som nylig hadde gjennomgått akutt hjerneinfarkt, ble det observert en økt forekomst av sepsis med telmisartan sammenlignet med placebo, 0,70 % vs. 0,49 % [RR 1,43 (95 % konfidensintervall 1,00 – 2,06)]. Forekomsten av fatale tilfeller av sepsis var økt hos pasienter som tok telmisartan (0,33 %) sammenlignet med pasienter som tok placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % konfidensintervall 1,14 – 3,76)]. Den observerte økte forekomsten av sepsis i forbindelse med bruk av telmisartan kan enten være et tilfeldig funn eller relatert til en ukjent mekanisme.

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. For mer detaljert informasjon se ovenfor under overskriften «Kardiovaskulær forebygging». Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Micardis hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått.

Den blodtrykkssenkende effekten av to doser telmisartan ble undersøkt hos 76 hypertensive, stort sett overvektige pasienter i alderen 6 til < 18 år (kroppsvekt \geq 20 kg til \leq 120 kg, gjennomsnitt 74,6 kg) etter inntak av telmisartan 1 mg/kg (n = 29 behandlede) eller 2 mg/kg (n = 31 behandlede) over en 4-ukers behandlingsperiode. Ved inklusjon ble det ikke undersøkt om sekundær hypertensjon forelå. Hos enkelte av de undersøkte pasientene ble det anvendt høyere doser enn anbefalt ved behandling av hypertensjon hos voksne, opp til en daglig dose tilsvarende 160 mg hos voksne. Etter justering for aldersgruppeteffekter var endringene i gjennomsnittlig systolisk blodtrykk fra baseline (primærmål) - 14,5 (1,7) mm Hg i telmisartan 2 mg/kg gruppen, -9,7 (1,7) mm Hg i telmisartan 1 mg/kg gruppen og - 6,0 (2,4) i placebogruppen. De justerte endringene i diastolisk blodtrykk fra baseline var henholdsvis - 8,4 (1,5) mm Hg, -4,5 (1,6) mm Hg og -3,5 (2,1) mm Hg. Endringene var doseavhengige. Sikkerhetsdata fra denne studien med pasienter i alderen 6 til < 18 år synes stort sett å tilsvare det som er observert hos voksne. Sikkerheten ved langtidsbehandling med telmisartan hos barn og ungdom ble ikke evaluert.

En økning i eosinofile rapportert for denne pasientpopulasjonen har ikke vært registrert hos voksne. Den kliniske betydningen og relevansen av dette funnet er ukjent. På bakgrunn av disse kliniske data kan det ikke trekkes konklusjoner vedrørende effekt og sikkerhet av telmisartan i den hypertensive pediatrike populasjon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjonen av telmisartan er rask selv om den absorberte mengde varierer. Den gjennomsnittlige absolutte biotilgjengelighet for telmisartan er ca. 50 %.

Når telmisartan tas med mat, varierer reduksjonen i arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven ($AUC_{0-\infty}$) for telmisartan fra 6 % (40 mg) til ca. 19 % (160 mg). Tre timer etter dosering er plasmakonsentrasjonen på samme nivå enten telmisartan er inntatt med eller uten mat.

Lineæritet/ikke-lineæritet

Den lille reduksjonen i AUC forventes ikke å medføre redusert terapeutisk effekt.

Det er ingen lineær sammenheng mellom dose og plasmakonsentrasjon. C_{max} og i mindre grad AUC øker ikke-proporsjonalt ved doser over 40 mg.

Distribusjon

Telmisartan er i stor grad bundet til plasmaproteiner (>99,5 %), hovedsakelig til albumin og alfa-1-glykoprotein. Det gjennomsnittlige distribusjonsvolum ved "steady state" (V_{dss}) er ca. 500 l.

Biotransformasjon

Telmisartan metaboliseres gjennom konjugering til glukuronidet av morsubstansen. Konjugatet har ikke vist farmakologisk aktivitet.

Eliminasjon

Telmisartan viser biekspontiell nedbrytningskinetikk med en terminal eliminasjonshalveringstid på > 20 timer. Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) og i mindre grad arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC) øker ikke-proporsjonalt med dosen. Det finnes ingen tegn på klinisk relevant akkumulering når telmisartan inntas i anbefalte doser. Plasmakonsentrasjonen var høyere hos kvinner enn hos menn, uten relevant innflytelse på effekten.

Etter oral (og i.v.) tilførsel utskilles telmisartan nesten utelukkende via fæces, hovedsakelig som uforandret substans. Den kumulative utskillelsen i urin er <1 % av dosen. Total plasma clearance, Cl_{tot} , er høy (ca. 1000 ml/min) sammenlignet med den hepatiske blodgjennomstrømningen (ca. 1500 ml/min).

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken for to doser telmisartan ble vurdert som et sekundærmål hos hypertensive pasienter (n = 57) i alderen 6 til < 18 år etter inntak av telmisartan 1 mg/kg eller 2 mg/kg over en 4-ukers behandlingsperiode. Farmakokinetiske mål inkluderte bestemmelse av steady-state for telmisartan hos barn og ungdom og undersøkelse av aldersrelaterte forskjeller. Selv om studien var for liten for en meningsfull vurdering av farmakokinetikken hos barn under 12 år, var resultatene overveiende forenlige med funnene hos voksne og bekrefter telmisartans ikke-lineæritet, særlig for C_{max} .

Kjønn

Kjønnsforskjeller i plasmakonsentrasjoner er observert. Hos kvinner var C_{max} og AUC omtrent 3, respektive 2 ganger høyere enn hos menn.

Eldre

Det er ingen forskjell i farmakokinetikken av telmisartan hos pasienter eldre og yngre enn 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med mild til moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon er en dobling av plasmakonsentrasjonene observert. Lavere plasmakonsentrasjoner er imidlertid observert hos pasienter med nyresvikt som behandles med dialyse. Telmisartan er i stor grad bundet til plasmaproteiner hos pasienter med nyresvikt og kan ikke elimineres ved dialyse. Eliminasjonshalveringstiden er ikke forandret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetiske studier av pasienter med nedsatt leverfunksjon viste en økning i absolutt biologisk tilgjengelighet opp til nesten 100 %. Eliminasjonshalveringstiden er ikke forandret hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske sikkerhetsstudier forårsaket doser tilsvarende klinisk eksponeringsnivå reduksjon av parametre for røde blodlegemer (erythrocytter, hemoglobin, hematokrit), forandringer i renal hemodynamikk (økt blod urea nitrogen og kreatinin) og økning i serumkalium i normotensive dyr. Hos hund ble dilatasjon og atrofi av renale tubuli observert. Skader i mageslimhinnen (erosjoner, sår eller inflammasjon) ble også observert hos rotte og hund. Disse farmakologisk medierte uønskede effektene, kjent fra prekliniske studier med både ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister, kunne motvirkes ved tillegg av orale saltvannsopløsninger.

I begge arter ble økt plasmareninaktivitet og hypertrofi/hyperplasi av renale juxtaglomerulære celler observert. Disse forandringene, også en klasseeffekt av ACE-hemmere og andre angiotensin II-reseptorantagonister, synes ikke å ha klinisk betydning.

Det er ingen tydelige bevis for teratogen effekt, men ved toksiske nivåer av telmisartan ble det observert effekt på postnatal utvikling hos avkommet, som lavere kroppsvektog forsinket øyeåpning.

Det var ingen bevis for mutagenitet eller relevant klastogen aktivitet i *in vitro* studier og ingen tegn på karsinogene effekter hos rotte eller mus.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Povidon (K25)
Meglumin
Natriumhydroksid
Sorbitol (E420)
Magnesiumstearat.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminium blister (PA/Al/PVC/Al eller PA/PA/Al/PVC/Al). Et blisterbrett inneholder 7 eller 10 tabletter.

Pakningsstørrelser: Blisterpakninger med 14, 28, 56, 84, eller 98 tabletter eller perforert endose blister med 28 x 1, 30 x 1 eller 90 x 1 tabletter; multipakning med 360 (4 pakker à 90 x 1) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Telmisartan skal oppbevares i forseglet blister pga. tablettenes hygroskopiske egenskaper. Tablettene tas ut av blisteret rett før administrering.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/090/005 (14 tabletter)
EU/1/98/090/006 (28 tabletter)
EU/1/98/090/007 (56 tabletter)
EU/1/98/090/008 (98 tabletter)
EU/1/98/090/014 (28 x 1 tabletter)
EU/1/98/090/016 (84 tabletter)
EU/1/98/090/018 (30 x 1 tabletter)
EU/1/98/090/020 (90 x 1 tabletter)
EU/1/98/090/022 (4 x (90 x 1) tabletter)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. desember 1998
Dato for siste fornyelse: 16. desember 2008

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlige for batch release

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

Delpharm Reims S.A.S.
10 Rue Colonel Charbonneaux
51100 Reims
Frankrike

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 194 00
Hellas

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Kartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

Micardis 20 mg tablett
telmisartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 20 mg telmisartan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sorbitol (E420).
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tablett
28 tablett
56 tablett
98 tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/090/009
EU/1/98/090/010
EU/1/98/090/011
EU/1/98/090/012

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Micardis 20 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Blister á 7 tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Micardis 20 mg tabletter
telmisartan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

Exp

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MAN
TIR
ONS
TOR
FRE
LØR
SØN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Kartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

Micardis 40 mg tablett
telmisartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 40 mg telmisartan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sorbitol (E420).
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tablett
28 tablett
56 tablett
98 tablett
28 x 1 tablett
84 tablett
30 x 1 tablett
90 x 1 tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/090/001
EU/1/98/090/002
EU/1/98/090/003
EU/1/98/090/004
EU/1/98/090/013
EU/1/98/090/015
EU/1/98/090/017
EU/1/98/090/019

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Micardis 40 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**MELLOMKARTONG TIL MULTIPAKNING Å 360 (4 PAKKER Å 90 x 1 TABLETTER) –
UTEN BLUE BOX – 40 MG**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Micardis 40 mg tabletter
telmisartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 40 mg telmisartan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sorbitol (E420).
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Del av multipakning som inneholder 4 pakker å 90 x 1 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/090/021

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Micardis 40 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**YTRE ETIKETT TIL MULTIPAKNING Å 360 (4 PAKKER Å 90 x 1 TABLETTER) BUNTET
– MED BLUE BOX – 40 mg**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Micardis 40 mg tabletter
telmisartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 40 mg telmisartan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sorbitol (E420).
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning. 4 pakker à 90 x 1 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/090/021

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Micardis 40 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Blister á 7 tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Micardis 40 mg tabletter
telmisartan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

Exp

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MAN
TIR
ONS
TOR
FRE
LØR
SØN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Endose blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

Micardis 40 mg tabletter
telmisartan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

Exp

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Kartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

Micardis 80 mg tablett
telmisartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sorbitol (E420).
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tablett
28 tablett
56 tablett
98 tablett
28 x 1 tablett
84 tablett
30 x 1 tablett
90 x 1 tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/090/005
EU/1/98/090/006
EU/1/98/090/007
EU/1/98/090/008
EU/1/98/090/014
EU/1/98/090/016
EU/1/98/090/018
EU/1/98/090/020

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Micardis 80 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**MELLOMKARTONG TIL MULTIPAKNING Å 360 (4 PAKKER Å 90 x 1 TABLETTER) –
UTEN BLUE BOX – 80 MG**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Micardis 80 mg tabletter
telmisartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sorbitol (E420).
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Del av multipakning som inneholder 4 pakker å 90 x 1 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/090/022

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Micardis 80 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**YTRE ETIKETT TIL MULTIPAKNING Å 360 (4 PAKKER Å 90 x 1 TABLETTER) BUNTET
– MED BLUE BOX – 80 mg**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Micardis 80 mg tabletter
telmisartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sorbitol (E420).
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning. 4 pakker à 90 x 1 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/090/022

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Micardis 80 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Blister á 7 tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Micardis 80 mg tabletter
telmisartan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

Exp

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MAN
TIR
ONS
TOR
FRE
LØR
SØN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Endose blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

Micardis 80 mg tablettar
telmisartan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

Exp

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Micardis 20 mg tabletter telmisartan

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Micardis er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Micardis
3. Hvordan du bruker Micardis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Micardis
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Micardis er og hva det brukes mot

Micardis tilhører en gruppe legemidler som kalles angiotensin II-hemmere. Angiotensin II er et stoff som produseres i kroppen og som får blodårene til å trekke seg sammen og dermed blodtrykket til å stige. Micardis virker ved å hemme effekten av angiotensin II slik at blodårene utvides og blodtrykket synker.

Micardis brukes til behandling av høyt blodtrykk hos voksne, også kjent som essensiell hypertensjon. ”Essensiell” betyr at det høye blodtrykket ikke er forårsaket av andre tilstander.

Hvis høyt blodtrykk ikke behandles kan det skade blodårene i flere organer, noe som enkelte ganger kan føre til hjerteinfarkt, hjerte- eller nyresvikt, slag eller blindhet. Høyt blodtrykk gir vanligvis ingen symptomer før skaden skjer. Det er derfor viktig å måle blodtrykket regelmessig for å kontrollere at det ligger innenfor det normale området.

Micardis brukes også for å redusere hjertekarsykdom (dvs. hjerteinfarkt eller slag) hos voksne som er i faresonen fordi de har redusert eller blokkert tilførsel av blod til hjerte eller ben, eller har hatt slag eller har diabetes med høy risiko. Legen din kan fortelle deg om du er i faresonen for slike hendelser.

2. Hva du må vite før du bruker Micardis

Bruk ikke Micardis

- dersom du er allergisk overfor telmisartan eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du er mer enn 3 måneder gravid. (Det er også best å unngå Micardis tidlig i svangerskapet – se avsnitt om graviditet.)
- dersom du har alvorlige leverproblemer som gallestase eller galleveisobstruksjon (problemer med avløp av galle fra leveren og galleblæren) eller annen alvorlig leversykdom.
- dersom du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon, og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren.

Ta kontakt med legen din eller spør på apoteket før du tar Micardis dersom noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege dersom du har eller har hatt noen av følgende tilstander eller sykdommer:

- nyresykdom eller har gjennomgått nyretransplantasjon
- nyrearteriestenose (innsnevring av blodårene til den ene eller begge nyrene)
- leversykdom
- hjerteproblemer
- forhøyede aldosteronverdier (oppnopning av vann og salt i kroppen sammen med ubalanse i forskjellige mineraler i blodet)
- lavt blodtrykk (hypotensjon), som kan forekomme dersom du er dehydrert (stort væsketap fra kroppen) eller har saltmangel pga. behandling med diuretika (vanndrivende tablett), saltfattig kost, diaré eller oppkast
- forhøyet kaliuminnhold i blodet
- diabetes

Rådfør deg med lege før du tar Micardis

- dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:
 - en ACE-hemmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom
 - aliskiren
- Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt. Se også informasjon i avsnittet «Bruk ikke Micardis».
- dersom du tar digoksin.

Du må informere din lege dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Micardis er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av svangerskapet (se avsnitt om graviditet).

Informeren legen om at du tar Micardis dersom du skal gjennomgå et kirurgisk inngrep eller trenger bedøvelse (anestesi).

Micardis kan ha dårligere blodtrykkssenkende effekt hos svarte pasienter.

Barn og ungdom

Micardis anbefales ikke til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Micardis

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Legen kan måtte endre dosen av de andre legemidlene eller ta andre forholdsregler. I enkelte tilfeller kan du komme til å måtte slutte med et av legemidlene. Dette gjelder særlig hvis legemidlene angitt nedenfor tas samtidig med Micardis:

- legemidler som inneholder litium til behandling av visse typer depresjon
- legemidler som kan øke kaliumverdiene i blodet, slik som salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende diuretika (visse vanndrivende tablett), ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister, NSAIDs (ikke-steroid betennelsesdempende legemidler, f. eks. acetylsalisylsyre eller ibuprofen), heparin, legemidler som hemmer immunforsvaret (f. eks. ciklosporin eller takrolimus) og antibiotikumet trimetoprim
- diuretika (vanndrivende tablett) kan føre til stort væsketap fra kroppen og lavt blodtrykk (hypotensjon), særlig hvis de tas i høye doser sammen med Micardis
- hvis du bruker en ACE-hemmer eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke Micardis» og «Advarsler og forsiktighetsregler»).
- digoksin

Effekten av Micardis kan reduseres når du tar NSAIDs (ikke-steroid betennelsesdempende legemidler, f. eks. acetylsalisylsyre eller ibuprofen) eller kortikosteroider.

Micardis kan forsterke den blodtrykkssenkende effekten av andre legemidler som brukes til behandling av høyt blodtrykk eller av legemidler med mulig blodtrykkssenkende virkning (f.eks. baklofen, amifostin).

Dessuten kan lavt blodtrykk forverres av alkohol, barbiturater, narkotika eller antidepressiva. Dette kan oppleves som svimmelhet når du står oppreist. Du bør derfor rådføre deg med legen om du trenger å justere dosen av de andre legemidlene dine når du tar Micardis.

Graviditet og amming

Graviditet

Du må informere din lege dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Din lege vil vanligvis råde deg til å slutte med Micardis før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel istedenfor Micardis. Micardis er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt etter graviditetens tredje måned.

Amming

Informér legen din dersom du ammer eller skal begynne å amme. Micardis er ikke anbefalt for mødre som ammer, og din lege vil kanskje velge en annen behandling for deg, dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen kan føle seg svimle eller trette når de tar Micardis. Ikke kjør bil eller bruk maskiner hvis du føler deg svimmel eller trett.

Micardis inneholder sorbitol

Dersom du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du rådføre deg med legen din før du tar Micardis.

3. Hvordan du bruker Micardis

Bruk alltid Micardis slik legen din har foreskrevet. Kontakt legen eller apoteket hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen av Micardis er 1 tablett daglig. Prøv å ta tablettene til samme tid hver dag. Du kan ta Micardis med eller uten mat. Tablettene svelges med vann eller annen alkoholfri drikke. Det er viktig at du tar Micardis hver dag, inntil legen bestemmer noe annet. Hvis du mener at virkningen av Micardis er for kraftig eller for svak, bør du rådføre deg med legen eller apoteket om dette.

Den vanlige dosen av Micardis til behandling av høyt blodtrykk hos de fleste pasienter er én 40 mg tablett en gang daglig for å kontrollere blodtrykket i 24 timer. Legen din har anbefalt en lavere dose på én 20 mg tablett daglig. Micardis kan også brukes i kombinasjon med vann drivende midler slik som hydroklortiazid, som har vist seg å gi kraftigere blodtrykkssenkende effekt sammen med Micardis.

For å redusere hjertekarsykdom er den vanlige dosen av Micardis én 80 mg tablett en gang daglig. Blodtrykket bør måles ofte i begynnelsen av den forebyggende behandlingen med Micardis 80 mg.

Hvis du har leverfunksjonsproblemer bør dosen normalt ikke overskride 40 mg en gang daglig.

Dersom du tar for mye av Micardis

Kontakt lege, apotek eller sykehus umiddelbart hvis du ved et uhell har fått i deg for mange tabletter.

Dersom du har glemt å ta Micardis

Dersom du har glemt å ta en dose, trenger du ikke å bekymre deg. Ta den så snart du husker det samme dag. Har du glemt å ta medisinen en dag, fortsetter du som vanlig dagen etter. Du **må ikke** ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige og trenger øyeblikkelig medisinsk tilsyn:

Du må ta kontakt med din lege umiddelbart hvis du opplever noen av følgende symptomer:

Sepsis* (ofte kalt ”blodforgiftning”, er en alvorlig infeksjon som involverer hele kroppen), raskt innsettende hevelse i hud og slimhinner (angioødem); disse bivirkningene er sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter), men svært alvorlige. Pasienter må slutte å ta dette legemidlet og kontakte sin lege umiddelbart. Disse bivirkningene kan være dødelige hvis de ikke blir behandlet.

Mulige bivirkninger av Micardis

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 pasienter):

Lavt blodtrykk (hypotensjon) hos brukere som behandles for reduksjon av hjertekarsykdom.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 pasienter):

Urinveisinfeksjoner, infeksjoner i de øvre luftveier (f. eks. sår hals, bihulebetennelse, forkjølelse), mangel på røde blodlegemer (anemi), høye kaliumverdier i blodet, innsovningsproblemer, tristhetsfølelse (depresjon), besvimelse (synkope), følelse av å rotere (vertigo), lav hjerterytme (bradykardi), lavt blodtrykk (hypotensjon) hos brukere som behandles for høyt blodtrykk, svimmelhet når man reiser seg (ortostatisk hypotensjon), kortpustethet, hoste, magesmerter, diaré, magebesvær, oppblåsthet, oppkast, kløe, økt svette, legemiddelindusert hudutslett, ryggsmarter, muskelkramper, muskelsmerter (myalgi), nedsatt nyrefunksjon inkludert akutt nyresvikt, brystsmarter, svakhetsfølelse og økt mengde kreatinin i blodet.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter):

Sepsis* (ofte kalt blodforgiftning, en alvorlig infeksjon som involverer hele kroppen og som kan føre til døden), økning i visse typer hvite blodlegemer (eosinofili), lavt antall blodplater (trombocytopeni), alvorlig allergisk reaksjon (anafylaktisk reaksjon), allergisk reaksjon (f. eks. utslett, kløe, pusteproblemer, piping når man puster, hevelse i ansiktet eller lavt blodtrykk), lavt blodsukkernivå (hos diabetikere), angst, søvnighet, synsforstyrrelse, hurtig hjerterytme (takykardi), munntørret, urolig mage, smaksforstyrrelser (dysgeusi), unormal leverfunksjon (japanske pasienter har større sannsynlighet for å oppleve denne bivirkningen), raskt innsettende hevelse i hud og slimhinner som også kan føre til døden (angioødem, også med dødelig utfall), eksem (en hudsykdom), rødme i huden, elveblest (urtikaria), alvorlig legemiddelindusert hudutslett, leddsmerter (artragi), smerter i armer og ben, senesmerter, influensalignende sykdom, redusert hemoglobin (et blodprotein), forhøyede verdier av urinsyre, forhøyede leverenzymmer eller kreatininkinase i blodet.

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 pasienter):

Progressiv arrdannelse av lungevev (interstitiell lungesykdom)**.

*Hendelsen kan være tilfeldig eller det kan skyldes en mekanisme man for tiden ikke kjenner.

**Tilfeller av interstitiell lungesykdom har vært rapportert etter markedsføring, i en tidsmessig tilknytning til inntak av telmisartan. En årsakssammenheng har imidlertid ikke blitt fastslått.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Micardis

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter ”Utløpsdato”. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevar legemidlet i originalpakningen for å beskytte tablettene mot fuktighet. Micardis tablettene skal tas ut av blisterpakningen rett før bruk.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Micardis

Virkestoffet er telmisartan. Hver tablett inneholder 20 mg telmisartan.
Hjelpestoffer er povidon, meglumin, natriumhydroksid, sorbitol (E420) og magnesiumstearat.

Hvordan Micardis ser ut og innholdet i pakningen

Micardis 20 mg tabletter er hvite, runde tabletter, merket med koden 50H på en side og firmalogo på den andre siden.

Micardis finnes i blisterpakninger som inneholder 14, 28, 56 eller 98 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

Tilvirker

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

Delpharm Reims S.A.S.
10 Rue Colonel Charbonneaux
51100 Reims
Frankrike

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {dato}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Micardis 40 mg tabletter telmisartan

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Micardis er, og hva de brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Micardis
3. Hvordan du bruker Micardis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Micardis
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Micardis er og hva det brukes mot

Micardis tilhører en gruppe legemidler som kalles angiotensin II-hemmere. Angiotensin II er et stoff som produseres i kroppen og som får blodårene til å trekke seg sammen og dermed blodtrykket til å stige. Micardis virker ved å hemme effekten av angiotensin II slik at blodårene utvides og blodtrykket synker.

Micardis brukes til behandling av høyt blodtrykk hos voksne, også kjent som essensiell hypertensjon. ”Essensiell” betyr at det høye blodtrykket ikke er forårsaket av andre tilstander.

Hvis høyt blodtrykk ikke behandles kan det skade blodårene i flere organer, noe som enkelte ganger kan føre til hjerteinfarkt, hjerte- eller nyresvikt, slag eller blindhet. Høyt blodtrykk gir vanligvis ingen symptomer før skaden skjer. Det er derfor viktig å måle blodtrykket regelmessig for å kontrollere at det ligger innenfor det normale området.

Micardis brukes også for å redusere hjertekarsykdom (dvs. hjerteinfarkt eller slag) hos voksne som er i faresonen fordi de har redusert eller blokkert tilførsel av blod til hjerte eller ben, eller har hatt slag eller har diabetes med høy risiko. Legen din kan fortelle deg om du er i faresonen for slike hendelser.

2. Hva du må vite før du bruker Micardis

Bruk ikke Micardis

- dersom du er allergisk overfor telmisartan eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du er mer enn 3 måneder gravid. (Det er også best å unngå Micardis tidlig i svangerskapet – se avsnitt om graviditet.)
- dersom du har alvorlige leverproblemer som gallestase eller galleveisobstruksjon (problemer med avløp av galle fra leveren og galleblæren) eller annen alvorlig leversykdom.
- dersom du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon, og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren.

Ta kontakt med legen din eller spør på apoteket før du tar Micardis dersom noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege dersom du har eller har hatt noen av følgende tilstander eller sykdommer:

- nyresykdom eller har gjennomgått nyretransplantasjon
- nyrearteriestenose (innsnevring av blodårene til den ene eller begge nyrene)
- leversykdom
- hjerteproblemer
- forhøyede aldosteronverdier (opp hopning av vann og salt i kroppen sammen med ubalanse i forskjellige mineraler i blodet)
- lavt blodtrykk (hypotensjon), som kan forekomme dersom du er dehydrert (stort væsketap fra kroppen) eller har saltmangel pga. behandling med diuretika (vanndrivende tabletter), saltfattig kost, diaré eller oppkast
- forhøyet kaliuminnhold i blodet
- diabetes

Rådfør deg med lege før du tar Micardis

- dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:
 - en ACE-hemmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom
 - aliskirenLegen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt. Se også informasjon i avsnittet «Bruk ikke Micardis».
- dersom du tar digoksin

Du må informere din lege dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Micardis er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av svangerskapet (se avsnitt om graviditet).

Informér legen om at du tar Micardis dersom du skal gjennomgå et kirurgisk inngrep eller trenger bedøvelse (anestesi).

Micardis kan ha dårligere blodtrykkssenkende effekt hos svarte pasienter.

Barn og ungdom

Micardis anbefales ikke til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Micardis

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Legen kan måtte endre dosen av de andre legemidlene eller ta andre forholdsregler. I enkelte tilfeller kan du komme til å måtte slutte med et av legemidlene. Dette gjelder særlig hvis legemidlene angitt nedenfor tas samtidig med Micardis:

- legemidler som inneholder litium til behandling av visse typer depresjon
- legemidler som kan øke kaliumverdiene i blodet, slik som salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende diuretika (visse vanndrivende tabletter), ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister, NSAIDs (ikke-steroid betennelsesdempende legemidler, f. eks. acetylsalisylsyre eller ibuprofen), heparin, legemidler som hemmer immunforsvaret (f. eks. ciklosporin eller takrolimus) og antibiotikumet trimetoprim
- diuretika (vanndrivende tabletter) kan føre til stort væsketap fra kroppen og lavt blodtrykk (hypotensjon), særlig hvis de tas i høye doser sammen med Micardis
- hvis du bruker en ACE-hemmer eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke Micardis» og «Advarsler og forsiktighetsregler»).
- digoksin

Effekten av Micardis kan reduseres når du tar NSAIDs (ikke-steroider betennelsesdempende legemidler, f. eks. acetylsalisylsyre eller ibuprofen) eller kortikosteroider.

Micardis kan forsterke den blodtrykkssenkende effekten av andre legemidler som brukes til behandling av høyt blodtrykk eller av legemidler med mulig blodtrykkssenkende virkning (f.eks. baklofen, amifostin).

Dessuten kan lavt blodtrykk forverres av alkohol, barbiturater, narkotika eller antidepressiva. Dette kan oppleves som svimmelhet når du står oppreist. Du bør derfor rådføre deg med legen om du trenger å justere dosen av de andre legemidlene dine når du tar Micardis.

Graviditet og amming

Graviditet

Du må informere din lege dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Din lege vil vanligvis råde deg til å slutte med Micardis før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel istedenfor Micardis. Micardis er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt etter graviditetens tredje måned.

Amming

Informér legen din dersom du ammer eller skal begynne å amme. Micardis er ikke anbefalt for mødre som ammer, og din lege vil kanskje velge en annen behandling for deg, dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen kan føle seg svimle eller trette når de tar Micardis. Ikke kjør bil eller bruk maskiner hvis du føler deg svimmel eller trett.

Micardis inneholder sorbitol

Dersom du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du rådføre deg med legen din før du tar Micardis.

3. Hvordan du bruker Micardis

Bruk alltid Micardis slik legen din har foreskrevet. Kontakt legen eller apoteket hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen av Micardis er 1 tablett daglig. Prøv å ta tablettene til samme tid hver dag. Du kan ta Micardis med eller uten mat. Tablettene svelges med vann eller annen alkoholfri drikke. Det er viktig at du tar Micardis hver dag, inntil legen bestemmer noe annet. Hvis du mener at virkningen av Micardis er for kraftig eller for svak, bør du rådføre deg med legen eller apoteket om dette.

Den vanlige dosen av Micardis til behandling av høyt blodtrykk hos de fleste pasienter er én 40 mg tablett en gang daglig for å kontrollere blodtrykket i 24 timer. Legen din kan imidlertid anbefale en lavere dose på 20 mg eller en høyere dose på 80 mg. Micardis kan også brukes i kombinasjon med vanddrivende midler slik som hydroklortiazid, som har vist seg å gi kraftigere blodtrykkssenkende effekt sammen med Micardis.

For å redusere hjertekarsykdom er den vanlige dosen av Micardis én 80 mg tablett en gang daglig. Blodtrykket bør måles ofte i begynnelsen av den forebyggende behandlingen med Micardis 80 mg.

Hvis du har leverfunksjonsproblemer bør dosen normalt ikke overskride 40 mg en gang daglig.

Dersom du tar for mye av Micardis

Kontakt lege, apotek eller sykehus umiddelbart hvis du ved et uhell har fått i deg for mange tabletter.

Dersom du har glemt å ta Micardis

Dersom du har glemt å ta en dose, trenger du ikke å bekymre deg. Ta den så snart du husker det samme dag. Har du glemt å ta medisinen en dag, fortsetter du som vanlig dagen etter. Du **må ikke** ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige og trenger øyeblikkelig medisinsk tilsyn:

Du må ta kontakt med din lege umiddelbart hvis du opplever noen av følgende symptomer:

Sepsis* (ofte kalt ”blodforgiftning”, er en alvorlig infeksjon som involverer hele kroppen), raskt innsettende hevelse i hud og slimhinner (angioødem); disse bivirkningene er sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter), men svært alvorlige. Pasienter må slutte å ta dette legemidlet og kontakte sin lege umiddelbart. Disse bivirkningene kan være dødelige hvis de ikke blir behandlet.

Mulige bivirkninger av Micardis

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 pasienter):

Lavt blodtrykk (hypotensjon) hos brukere som behandles for reduksjon av hjertekarsykdom.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 pasienter):

Urinveisinfeksjoner, infeksjoner i de øvre luftveier (f. eks. sår hals, bihulebetennelse, forkjølelse), mangel på røde blodlegemer (anemi), høye kaliumverdier i blodet, innsøvningsproblemer, tristhetsfølelse (depresjon), besvimelse (synkope), følelse av å rotere (vertigo), lav hjerterytme (bradykardi), lavt blodtrykk (hypotensjon) hos brukere som behandles for høyt blodtrykk, svimmelhet når man reiser seg (ortostatisk hypotensjon), kortpustethet, hoste, magesmerter, diaré, magebesvær, oppblåsthet, oppkast, kløe, økt svette, legemiddelindusert hudutslett, ryggsmarter, muskelkramper, muskelsmerter (myalgi), nedsatt nyrefunksjon inkludert akutt nyresvikt, brystsmarter, svakhetsfølelse og økt mengde kreatinin i blodet.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter):

Sepsis* (ofte kalt blodforgiftning, en alvorlig infeksjon som involverer hele kroppen og som kan føre til døden), økning i visse typer hvite blodlegemer (eosinofili), lavt antall blodplater (trombocytopeni), alvorlig allergisk reaksjon (anafylaktisk reaksjon), allergisk reaksjon (f. eks. utslett, kløe, pusteproblemer, piping når man puster, hevelse i ansiktet eller lavt blodtrykk), lavt blodsukkernivå (hos diabetikere), angst, søvnighet, synsforstyrrelse, hurtig hjerterytme (takykardi), munntørret, urolig mage, smaksforstyrrelser (dysgeusi), unormal leverfunksjon (japanske pasienter har større sannsynlighet for å oppleve denne bivirkningen), raskt innsettende hevelse i hud og slimhinner som også kan føre til døden (angioødem, også med dødelig utfall), eksem (en hudsykdom), rødme i huden, elveblest (urtikaria), alvorlig legemiddelindusert hudutslett, leddsmerter (artralgia), smerter i armer og ben, senesmerter, influensalignende sykdom, redusert hemoglobin (et blodprotein), forhøyede verdier av urinsyre, forhøyede leverenzymmer eller kreatininkinase i blodet.

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 pasienter):

Progressiv arrdannelse av lungevev (interstitiell lungesykdom)**.

*Hendelsen kan være tilfeldig eller det kan skyldes en mekanisme man for tiden ikke kjenner.

**Tilfeller av interstitiell lungesykdom har vært rapportert etter markedsføring, i en tidsmessig tilknytning til inntak av telmisartan. En årsakssammenheng har imidlertid ikke blitt fastslått.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Micardis

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter ”Utløpsdato”. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevar legemidlet i originalpakningen for å beskytte tablettene mot fuktighet. Micardis tablettene skal tas ut av blisterpakningen rett før bruk.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Micardis

Virkestoffet er telmisartan. Hver tablett inneholder 40 mg telmisartan.
Hjelpestoffer er povidon, meglumin, natriumhydroksid, sorbitol (E420) og magnesiumstearat.

Hvordan Micardis ser ut og innholdet i pakningen

Micardis 40 mg tabletter er hvite, avlange tabletter, merket med koden 51H på den ene siden og firmalogo på den andre siden.

Micardis finnes i blisterpakninger som inneholder 14, 28, 56, 84 eller 98 tabletter, i endose blisterpakning som inneholder 28 x 1, 30 x 1 eller 90 x 1 tabletter eller i multipakning som inneholder 360 (4 pakker à 90 x 1) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

Tilvirker

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

Delpharm Reims S.A.S.
10 Rue Colonel Charbonneaux
51100 Reims
Frankrike

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 194 00
Hellas

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {dato}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Micardis 80 mg tabletter telmisartan

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Micardis er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Micardis
3. Hvordan du bruker Micardis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Micardis
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Micardis er og hva det brukes mot

Micardis tilhører en gruppe legemidler som kalles angiotensin II-hemmere. Angiotensin II er et stoff som produseres i kroppen og som får blodårene til å trekke seg sammen og dermed blodtrykket til å stige. Micardis virker ved å hemme effekten av angiotensin II slik at blodårene utvides og blodtrykket synker.

Micardis brukes til behandling av høyt blodtrykk hos voksne, også kjent som essensiell hypertensjon. ”Essensiell” betyr at det høye blodtrykket ikke er forårsaket av andre tilstander.

Hvis høyt blodtrykk ikke behandles kan det skade blodårene i flere organer, noe som enkelte ganger kan føre til hjerteinfarkt, hjerte- eller nyresvikt, slag eller blindhet. Høyt blodtrykk gir vanligvis ingen symptomer før skaden skjer. Det er derfor viktig å måle blodtrykket regelmessig for å kontrollere at det ligger innenfor det normale området.

Micardis brukes også for å redusere hjertekarsykdom (dvs. hjerteinfarkt eller slag) hos voksne som er i faresonen fordi de har redusert eller blokkert tilførsel av blod til hjerte eller ben, eller har hatt slag eller har diabetes med høy risiko. Legen din kan fortelle deg om du er i faresonen for slike hendelser.

2. Hva du må vite før du bruker Micardis

Bruk ikke Micardis

- dersom du er allergisk overfor telmisartan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du er mer enn 3 måneder gravid. (Det er også best å unngå Micardis tidlig i svangerskapet – se avsnitt om graviditet.)
- dersom du har alvorlige leverproblemer som gallestase eller galleveisobstruksjon (problemer med avløp av galle fra leveren og galleblæren) eller annen alvorlig leversykdom.
- dersom du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon, og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren.

Ta kontakt med legen din eller spør på apoteket før du tar Micardis dersom noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege dersom du har eller har hatt noen av følgende tilstander eller sykdommer:

- nyresykdom eller har gjennomgått nyretransplantasjon
- nyrearteriestenose (innsnevring av blodårene til den ene eller begge nyrene)
- leversykdom
- hjerteproblemer
- forhøyede aldosteronverdier (oppbygning av vann og salt i kroppen sammen med ubalanse i forskjellige mineraler i blodet)
- lavt blodtrykk (hypotensjon), som kan forekomme dersom du er dehydrert (stort væsketap fra kroppen) eller har saltmangel pga. behandling med diuretika (vanndrivende tabletter), saltfattig kost, diaré eller oppkast
- forhøyet kaliuminnhold i blodet
- diabetes

Rådfør deg med lege før du tar Micardis

- dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:
 - en ACE-hemmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom
 - aliskirenLegen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt. Se også informasjon i avsnittet «Bruk ikke Micardis».
- dersom du tar digoksin

Du må informere din lege dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Micardis er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av svangerskapet (se avsnitt om graviditet).

Informér legen om at du tar Micardis dersom du skal gjennomgå et kirurgisk inngrep eller trenger bedøvelse (anestesi).

Micardis kan ha dårligere blodtrykkssenkende effekt hos svarte pasienter.

Barn og ungdom

Micardis anbefales ikke til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Micardis

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Legen kan måtte endre dosen av de andre legemidlene eller ta andre forholdsregler. I enkelte tilfeller kan du komme til å måtte slutte med et av legemidlene. Dette gjelder særlig hvis legemidlene angitt nedenfor tas samtidig med Micardis:

- legemidler som inneholder litium til behandling av visse typer depresjon
- legemidler som kan øke kaliumverdiene i blodet, slik som salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende diuretika (visse vanndrivende tabletter), ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister, NSAIDs (ikke-steroid betennelsesdempende legemidler, f. eks. acetylsalisylsyre eller ibuprofen), heparin, legemidler som hemmer immunforsvaret (f. eks. ciklosporin eller takrolimus) og antibiotikumet trimetoprim
- diuretika (vanndrivende tabletter) kan føre til stort væsketap fra kroppen og lavt blodtrykk (hypotensjon), særlig hvis de tas i høye doser sammen med Micardis
- hvis du bruker en ACE-hemmer eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke Micardis» og «Advarsler og forsiktighetsregler»).
- digoksin

Effekten av Micardis kan reduseres når du tar NSAIDs (ikke-steroider betennelsesdempende legemidler, f. eks. acetylsalisylsyre eller ibuprofen) eller kortikosteroider.

Micardis kan forsterke den blodtrykkssenkende effekten av andre legemidler som brukes til behandling av høyt blodtrykk eller av legemidler med mulig blodtrykkssenkende virkning (f.eks. baklofen, amifostin).

Dessuten kan lavt blodtrykk forverres av alkohol, barbiturater, narkotika eller antidepressiva. Dette kan oppleves som svimmelhet når du står oppreist. Du bør derfor rådføre deg med legen om du trenger å justere dosen av de andre legemidlene dine når du tar Micardis.

Graviditet og amming

Graviditet

Du må informere din lege dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Din lege vil vanligvis råde deg til å slutte med Micardis før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel istedenfor Micardis. Micardis er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt etter graviditetens tredje måned.

Amming

Informér legen din dersom du ammer eller skal begynne å amme. Micardis er ikke anbefalt for mødre som ammer, og din lege vil kanskje velge en annen behandling for deg, dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen kan føle seg svimle eller trette når de tar Micardis. Ikke kjør bil eller bruk maskiner hvis du føler deg svimmel eller trett.

Micardis inneholder sorbitol

Dersom du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du rådføre deg med legen din før du tar Micardis.

3. Hvordan du bruker Micardis

Bruk alltid Micardis slik legen din har foreskrevet. Kontakt legen eller apoteket hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen av Micardis er 1 tablett daglig. Prøv å ta tablettene til samme tid hver dag. Du kan ta Micardis med eller uten mat. Tablettene svelges med vann eller annen alkoholfri drikke. Det er viktig at du tar Micardis hver dag, inntil legen bestemmer noe annet. Hvis du mener at virkningen av Micardis er for kraftig eller for svak, bør du rådføre deg med legen eller apoteket om dette.

Den vanlige dosen av Micardis til behandling av høyt blodtrykk hos de fleste pasienter er én 40 mg tablett en gang daglig for å kontrollere blodtrykket i 24 timer. Legen din kan imidlertid anbefale en lavere dose på 20 mg eller en høyere dose på 80 mg. Micardis kan også brukes i kombinasjon med vann drivende midler slik som hydroklortiazid, som har vist seg å gi kraftigere blodtrykkssenkende effekt sammen med Micardis.

For å redusere hjertekarsykdom er den vanlige dosen av Micardis én 80 mg tablett en gang daglig. Blodtrykket bør måles ofte i begynnelsen av den forebyggende behandlingen med Micardis 80 mg.

Hvis du har leverfunksjonsproblemer bør dosen normalt ikke overskride 40 mg en gang daglig.

Dersom du tar for mye av Micardis

Kontakt lege, apotek eller sykehus umiddelbart hvis du ved et uhell har fått i deg for mange tabletter.

Dersom du har glemt å ta Micardis

Dersom du har glemt å ta en dose, trenger du ikke å bekymre deg. Ta den så snart du husker det samme dag. Har du glemt å ta medisinen en dag, fortsetter du som vanlig dagen etter. Du **må ikke** ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige og trenger øyeblikkelig medisinsk tilsyn:

Du må ta kontakt med din lege umiddelbart hvis du opplever noen av følgende symptomer:

Sepsis* (ofte kalt ”blodforgiftning”, er en alvorlig infeksjon som involverer hele kroppen), raskt innsettende hevelse i hud og slimhinner (angioødem); disse bivirkningene er sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter), men svært alvorlige. Pasienter må slutte å ta dette legemidlet og kontakte sin lege umiddelbart. Disse bivirkningene kan være dødelige hvis de ikke blir behandlet.

Mulige bivirkninger av Micardis

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 pasienter):

Lavt blodtrykk (hypotensjon) hos brukere som behandles for reduksjon av hjertekarsykdom.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 pasienter):

Urinveisinfeksjoner, infeksjoner i de øvre luftveier (f. eks. sår hals, bihulebetennelse, forkjølelse), mangel på røde blodlegemer (anemi), høye kaliumverdier i blodet, innsovningsproblemer, tristhetsfølelse (depresjon), besvimelse (synkope), følelse av å rotere (vertigo), lav hjerterytme (bradykardi), lavt blodtrykk (hypotensjon) hos brukere som behandles for høyt blodtrykk, svimmelhet når man reiser seg (ortostatisk hypotensjon), kortpustethet, hoste, magesmerter, diaré, magebesvær, oppblåsthet, oppkast, kløe, økt svette, legemiddelindusert hudutslett, ryggsmarter, muskelkramper, muskelsmerter (myalgi), nedsatt nyrefunksjon inkludert akutt nyresvikt, brystsmarter, svakhetsfølelse og økt mengde kreatinin i blodet.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter):

Sepsis* (ofte kalt blodforgiftning, en alvorlig infeksjon som involverer hele kroppen og som kan føre til døden), økning i visse typer hvite blodlegemer (eosinofili), lavt antall blodplater (trombocytopeni), alvorlig allergisk reaksjon (anafylaktisk reaksjon), allergisk reaksjon (f. eks. utslett, kløe, pusteproblemer, piping når man puster, hevelse i ansiktet eller lavt blodtrykk), lavt blodsukkernivå (hos diabetikere), angst, søvnighet, synsforstyrrelse, hurtig hjerterytme (takykardi), munntørret, urolig mage, smaksforstyrrelser (dysgeusi), unormal leverfunksjon (japanske pasienter har større sannsynlighet for å oppleve denne bivirkningen), raskt innsettende hevelse i hud og slimhinner som også kan føre til døden (angioødem, også med dødelig utfall), eksem (en hudsykdom), rødme i huden, elveblest (urtikaria), alvorlig legemiddelindusert hudutslett, leddsmerter (artralgia), smerter i armer og ben, senesmerter, influensalignende sykdom, redusert hemoglobin (et blodprotein), forhøyede verdier av urinsyre, forhøyede leverenzymmer eller kreatininkinase i blodet.

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 pasienter):

Progressiv arrdannelse av lungevev (interstitiell lungesykdom)**.

*Hendelsen kan være tilfeldig eller det kan skyldes en mekanisme man for tiden ikke kjenner.

**Tilfeller av interstitiell lungesykdom har vært rapportert etter markedsføring, i en tidsmessig tilknytning til inntak av telmisartan. En årsakssammenheng har imidlertid ikke blitt fastslått.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Micardis

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter ”Utløpsdato”. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevar legemidlet i originalpakningen for å beskytte tablettene mot fuktighet. Micardis tablettene skal tas ut av blisterpakningen rett før bruk.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Micardis

Virkestoffet er telmisartan. Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan.
Hjelpestoffer er povidon, meglumin, natriumhydroksid, sorbitol (E420) og magnesiumstearat.

Hvordan Micardis ser ut og innholdet i pakningen

Micardis 80 mg tabletter er hvite, avlange tabletter, merket med koden 52H på den ene siden og firmalogo på den andre siden.

Micardis finnes i blisterpakninger som inneholder 14, 28, 56, 84 eller 98 tabletter, i endose blisterpakning som inneholder 28 x 1, 30 x 1 eller 90 x 1 tabletter eller i multipakning som inneholder 360 (4 pakker à 90 x 1) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

Tilvirker

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

Delpharm Reims S.A.S.
10 Rue Colonel Charbonneaux
51100 Reims
Frankrike

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 194 00
Hellas

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {dato}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.